

TERESA CRISTINA CARDOSO FONSECA

**ANEMIA APLÁSTICA SEVERA NA INFÂNCIA:
Análise dos pacientes pediátricos atendidos pelo
Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital
de Clínicas de Curitiba no período de 1979 - 1993**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação, Mestrado em Pediatria, da Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, para a obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini

CURITIBA

2001



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Departamento de Pediatria
Curso de Pós-Graduação em Pediatria

Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dr. Ricardo Pasquini, Dra. Eliane Mara Cesário Pereira Maluf e o Dr. José Zanis Neto*, sobre a dissertação: "ANEMIA APLÁSTICA SEVERA NA INFÂNCIA: ANÁLISE DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE CURITIBA NO PERÍODO DE 1979-1993", nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Teresa Cristina Cardoso Fonseca*, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Teresa Cristina Cardoso Fonseca*, apresentou trabalho adequado para a dissertação ao nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as arguições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

<i>Prof. Dr. Ricardo Pasquini</i>	<i>Nota (95) e Conceito A</i>
<i>Profa. Dra. Eliane Mara Cesário Pereira Maluf</i>	<i>Nota (95) e Conceito A</i>
<i>Prof. Dr. José Zanis Neto</i>	<i>Nota (95) e Conceito A</i>

Tendo a candidata sido aprovada com *Média Final (95) e Conceito A* Sendo, pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "Mestre em Pediatria" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 17 de dezembro de 2001


Prof. Ricardo Pasquini


Profa. Eliane Mara Cesário Pereira Maluf


Prof. José Zanis Neto

*Ao meu pai Geraldo (in memorium)
que deu a vida e estímulo
necessário para saber continuar.*

*A minha mãe Francisca, pela
ajuda nos momentos difíceis.*

*Ao meu marido Rui, pelo
amor, apoio, e pelo trabalho
realizado a dois.*

*À minha filha Fernanda, pela
compreensão das ausências
necessárias.*

AGRADECIMENTOS

Vários foram às pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho. A todos, a autora expressa sua gratidão, e de modo especial:

- Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, por sua ajuda, estímulo e incentivo.
- Ao Prof. Dr. Izrail Cat, pelo seu apoio e amizade.
- Ao Prof. Dr. Raul Corrêa Ribeiro por sua orientação durante todo o curso.
- As assistentes sociais do Serviço de Transplante de Medula Óssea da UFPr, Marlene Dias Oliveira, Neide Terezinha Rosseto, Mara Ligia Cercal e Noeli Moura pela importante contribuição na obtenção dos dados iniciais.
- Ao Prof. Dr. Carlos Roberto de Medeiros e Dr. Marcos Antônio Bitencourt por terem gentilmente permitido à utilização, neste estudo, de dados clínicos relativos a pacientes sob seus cuidados.
- À equipe médica do Serviço de Hematologia em especial, Dra. Margot Ilse Hüsh.
- À prof^a Marta Sanches pelo auxílio na metodologia deste trabalho.
- Ao Prof. Luiz Gonzaga Caleffe pela análise estatística dos resultados.
- Ao amigo Kleber de Mello Souza pelo seu empenho na digitação.
- À Prof^a Elionai pela sua orientação, sugestões e correção do texto.
- À amiga Carmem Mendonça Fiori pelo apoio oferecido desde o início do curso de mestrado.
- À Associação Paranaense de Apoio à Criança com Neoplasia.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE QUADROS	vii
LISTA DE ANEXOS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	viii
RESUMO	x
JUSTIFICATIVA	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.2 INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA	2
1.3 HEMATOPOIESE NORMAL	3
1.4 ETIOPATOGENIA DA FALÊNCIA MEDULAR	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	34
2.1 DISTRIBUIÇÃO DE IDADE E SEXO NA ANEMIA APLÁSTICA	34
2.2 ANEMIA APLÁSTICA NA CRIANÇA	38
2.3 ANEMIA APLÁSTICA NO BRASIL	39
3 OBJETIVOS	41
4 METODOLOGIA	42
4.1 UNIVERSO	42
4.1.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	42
4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
4.2 FONTE	43
4.3 COLETA DE DADOS	43
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
5 RESULTADOS	45
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	45
5.1.1 SEXO E IDADE	45
5.1.2 PROCEDÊNCIA	47
5.2 SUSPEITAS ETIOLÓGICAS DA ANEMIA APLÁSTICA SEVERA	49
5.3 AVALIAÇÃO DO NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO	50
5.4 OUTRAS INFORMAÇÕES	52
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÕES	60
8 ANEXOS	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

LISTA DE FIGURAS

1. MODELO DE AÇÃO DA CÉLULA PROGENITORA	
HEMATOPOIÉTICA.....	4
2. INTERAÇÕES CELULARES ENVOLVENDO AREGULAÇÃO DA	
HEMATOPOIESE NORMAL.....	6
3. MECANISMOS QUE LEVAM AO DANO DO COMPARTIMENTO	
DA CÉLULA PRIMORDIAL HEMATOPOIÉTICA	10
4. CURSO IMUNOLÓGICO DA ANEMIA APLÁSTICA	12
5. CLONALIDADE NA ANEMIA APLÁSTICA	15
6. MECANISMO DE O VÍRUS INDUZIR A FALÊNCIA	
MEDULAR.....	31
7. INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA POR IDADE	35
8. DISTRIBUIÇÃO DA ANEMIA APLÁSTICA POR IDADE	37
9. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ANEMIA APLÁSTICA SEGUNDO	
SEXO.....	46
10. POLÍGONO DE FREQUÊNCIA DE IDADE	47
11. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA	
CONFORME PROCEDÊNCIA.....	48

LISTA DE TABELAS

1. TOTAL DOS PACIENTES DO ESTUDO CONFORME TRATAMENTO E RESPOSTA A FICHA CLÍNICA.....	45
2. IDADE EM ANOS DOS PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA.....	46
3. PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES ENCAMINHADOS POR ANEMIA APLÁSTICA SEVERA, SEGUNDO ESTADO E REGIÃO DO BRASIL	48
4. DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS QUE IDENTIFICARAM FATORES ETIOLÓGICOS.	49
5. SUSPEITAS ETIOLÓGICAS ASSOCIADAS À ANEMIA APLÁSTICA SEVERA EM PACIENTES EXPOSTOS A AGROTÓXICOS.....	50
6. RELAÇÃO DAS SUSPEITAS ETIOLÓGICAS DA ANEMIA APLÁSTICA SEVERA COM A ZONA DE HABITAÇÃO	50
7. DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE MATERNA NOS PACIENTES ESTUDADOS.....	51
8. DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE PATERNA NA POPULAÇÃO ESTUDADA	51
9. DISTRIBUIÇÃO DA RENDA FAMILIAR EM SALÁRIO MÍNIMO “ <i>PER CAPITA</i> ” NA POPULAÇÃO ESTUDADA	51
10. RELAÇÃO DA RENDA FAMILIAR E MORTALIDADE NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS.....	52
11. RELAÇÃO DOS PACIENTES QUE ENTRARAM EM CONTATO COM O SERVIÇO CONFORME REALIZAÇÃO DO EXAME HLA	52
12. TEMPO DE REALIZAÇÃO DO EXAME DE HLA EM DIAS NOS PACIENTES QUE ENTRARAM EM CONTATO E NÃO FIZERAM TRATAMENTO ESPECÍFICO.....	53
13. PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES QUE REALIZARAM HLA E NÃO FIZERAM TRATAMENTO ESPECÍFICO.....	53

LISTA DE QUADROS

1. FONTE CELULAR E ALVO DOS FATORES DE CRESCIMENTO	7
2. CAUSAS DE ANEMIA APLÁSTICA	8
3. FONTES DE EXPOSIÇÃO AO BENZENO	21
4. CRONOLOGIA DO NÍVEL DE EXPOSIÇÃO RECOMENDADA AO BENZENO	22
5. DROGAS ASSOCIADAS COM ANEMIA APLÁSTICA NO “INTERNATIONAL APLASTIC ANEMIA AND AGRANULOCYTOSIS STUDY”	28
6. EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA APLÁSTICA	36

LISTA DE ANEXOS

1. COMUNICADO À FAMÍLIA	61
2. RELAÇÃO DOS CASOS DE ANEMIA APLÁSTICA COM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS	62
3. RELAÇÃO DOS AGROTÓXICOS PROIBIDOS EM OUTROS PAÍSES E LIBERADOS NO	66
4. FICHA TÉCNICA	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AA	= ANEMIA APLÁSTICA
AAS	= ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
ACGIH	= AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTIS
AGROT	= AGROTÓXICOS
AO	= ATESTADO DE ÓBITO
ATG OU ATGAM	= GLOBULINA ANTI-TIMOCÍTICA
BFU-E	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS MEGACARIOCÍTICAS DISPERSAS
CC	= COLEÇÃO DE DADOS
CEME	= CENTRAL DE MEDICAMENTOS
CFU-E	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS ERITRÓIDES
CFU-GM	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS E MACRÓFAGOS
CFU-MEG	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS DE MEGACARIÓCITOS
CFU-S8	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS QUE APARECEM NO BAÇO APÓS OITO DIAS DE IRRADIADO
CFU-S12	= UNIDADE FORMADORA DE COLÔNIAS QUE APARECEM NO BAÇO APÓS DOZE DIAS DE IRRADIADO
CNEN	= CONSELHO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR
CONTATO	= PACIENTES QUE ENTRARAM EM CONTATO COM O SERVIÇO DE TMO, PORÉM NÃO REALIZARAM NENHUM TRATAMENTO
CPH	= CÉLULA PROGENITORA HEMATOPOIÉTICA
CSA	= CICLOSPORINA
DH	= DOCUMENTO HOSPITALAR
DIEESE	= DEPARTAMENTO INTERSINDICAL DE ESTATÍSTICA E ESTUDOS SÓCIO-ECONÔMICOS
DNA	= ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
EBV	= VÍRUS EPSTEIN BARR
EPO	= ERITROPOIETINA
G-CSF	= FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS GRANULOCÍTICAS
GM-CSF	= FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS GRANULOCÍTICAS E MACRÓFAGOS
HLA	= ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDADE

HPN	= HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA
IAAAS	= INTERNATIONAL APLASTIC ANEMIA AND AGRANUCOCYTOSIS STUDY
IBGE	= INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
II	= INQUÉRITO INDUSTRIAL
IGA	= IMUNOGLOBULINA A
IGG	= IMUNOGLOBULINA G
IL1	= INTERLEUCINA 1
IL2	= INTERLEUCINA 2
IL3	= INTERLEUCINA 3
IL4	= INTERLEUCINA 4
IL5	= INTERLEUCINA 5
IL6	= INTERLEUCINA 6
INF α	= ALFA INTERFERON
INF β	= BETA INTERFERON
LCT	= LINFÓCITO CITOTÓXICO
LINFÓCITO CD4	= LINFÓCITO “HELPER”
LINFÓCITO CD8	= LINFÓCITO SUPRESSOR
LMA	= LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
M-CSF	= FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS MACROFÁGICAS
MO	= MEDULA ÓSSEA
NIH	= NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH
OSHA	= OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION
P	= PROSPECTIVO
PM	= PRONTUÁRIO MÉDICO
PNAD	= PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS
SIDA	= SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
SM/CAP	= SALÁRIO MÍNIMO “PER CAPITA”
SMD	= SÍNDROME MIELODISPLÁSTICA
<i>STEM CELL</i>	= CÉLULA PRIMORDIAL PLURIPOTENTE
TMO	= TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
TNF α	= FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA
TNF β	= FATOR DE NECROSE TUMORAL BETA
TPO	= TROMBO POLETINA

RESUMO

A Anemia Aplástica é uma doença rara que acomete pessoas de ambos os sexos e nas diversas regiões do mundo. Vários são os fatores etiológicos implicados nessa doença. Parece haver uma associação entre fatores genéticos e ambientais. Estudos que avaliam a doença na faixa etária pediátrica são raros, principalmente no nosso país. O objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil da população pediátrica com Anemia Aplástica Severa atendida pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, analisando as seguintes variáveis: sexo, curva de distribuição de idade, etiologia, local de habitação e nível sócio econômico. Nesse inquérito, foi realizado um estudo retrospectivo de 134 crianças atendidas pelo serviço na faixa etária até 18 anos. Aplicou-se um questionário em 79 famílias que foi possível o contato. Observou-se a média de idade de 11 anos, com leve predominância do sexo feminino. A maioria dos pacientes pertencia à zona urbana da região sul do País. Das 79 crianças nas quais as famílias responderam o questionário, os agrotóxicos seguidos dos derivados de benzeno foram os prováveis fatores etiológicos mais referidos. O analfabetismo foi encontrado em 13,9% das mães, renda familiar inferior a 1 salário mínimo “*per capita*” foi em 84% dos pacientes.

JUSTIFICATIVA

A Anemia Aplástica é uma doença rara, porém existem evidências que sua incidência é maior nos Países Orientais e na América Latina¹⁸⁰.

Entre os possíveis agentes etiológicos citados na literatura estão incluídos além da predisposição genética, fatores ambientais como benzeno, drogas, radiação e infecções virais além de fatores sócio-econômicos^{78,125,126,182,188}.

Devido à escassez de dados da doença no nosso País, principalmente na área pediátrica, inquéritos avaliando dados epidemiológicos e sociais poderão reforçar a suposição da relação de determinados fatores com a Anemia Aplástica na infância no nosso meio.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Anemia Aplástica é uma doença rara e encontrada nas diversas regiões do mundo ¹⁴⁸. Em estudos epidemiológicos nota-se uma disparidade das características dessa doença, provavelmente agravados pela falta de uniformização dos métodos de pesquisa, da definição e classificação da doença ¹⁵⁹.

O primeiro conceito dessa entidade foi introduzido por Ehrlich em 1888, quando relatou um quadro de pancitopenia em uma mulher jovem associada a uma depressão primária medular. O termo Anemia Aplástica introduzido posteriormente por Chauffard, foi utilizado para todos os casos de pancitopenia periférica associados a uma depressão da atividade da medula óssea, causando confusão com outros tipos de pancitopenia, como nos casos das mielodisplasias. A partir de 1959, Wintrobe, sugeriu que o termo Anemia Aplástica ficasse restrito para os casos de pancitopenia associado a uma medula óssea hipocelular, sem doença primária infiltrando, substituindo ou com atividade supressiva evidente no tecido hematopoiético, porém com substituição por tecido gorduroso, essa definição atualmente é a mais aceita ^{161,122,175}.

A classificação da doença também não é uniforme. Poderá levar em conta a severidade da doença ou sua etiologia. Quanto à etiologia, poderá ser inerente (congenita ou não) ou adquirida. Quanto à severidade, a classificação mais aceita foi elaborada por Camitta e colaboradores no qual utiliza o termo Anemia Aplástica Severa para aquela entidade que possui no mínimo dois desses tópicos: Granulócitos abaixo de 500/ul, plaquetas abaixo de 20000/ul e reticulócitos abaixo de 1% após correção pelo hematócrito; associada a uma medula óssea hipocelular ^{23,24}.

1.2 INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA

Fixando-se a atenção no grupo das Anemias Aplásticas do tipo adquirida existe uma preocupação em se identificar suas características epidemiológicas, principalmente os fatores causais. Para o aparecimento da doença, parece existir uma necessidade de interação de fatores genéticos com fatores ambientais.

Observa-se, por exemplo, que a incidência da doença sofre uma variação conforme a distribuição geográfica. Na Europa e em Israel em 1980 foi realizado o estudo com o delineamento caso-controle sobre Anemia Aplástica e Agranocitose que durou quatro anos. Foram investigados todos pacientes internados nas regiões de Ulm e Berlim (Alemanha); Budapest e Sofia (Oeste Europeu); Barcelona (Espanha) e Milão (Itália); Israel e Estocolm (para agranulocitose somente). Todas as biópsias de medula óssea foram revisadas. A definição de Anemia Aplástica foi dada pela presença de dois desses dados: Contagem de leucócitos menor ou igual a 3000/ul, plaquetas com contagem menor ou igual a 50000/ul e nível de hemoglobina menor ou igual 10g/dl. O total da população estudada foi de 112 milhões, com uma incidência de 2 casos por 10⁶,^{89, 179}. Em 1984-1987, estudo francês utilizando a mesma metodologia encontrou uma taxa semelhante de 1,5 casos por 10⁶¹¹⁴. Ambos estudos foram prospectivos e encontraram uma taxa mais baixa do que os anteriores. Foram utilizados cariótipos para se afastar as pancitopenias constitucionais.

Apesar de não ter sido realizada a metodologia do “*International Aplastic Anemia And Agranulocytosis Study*”, observações demonstram que a Anemia Aplástica é muito mais comum no Oriente do que no ocidente, assim como a Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Por exemplo, em 1970 foram registrados em Tianjin - China 40 casos novos, em Kyungpook - Coreia 11 casos novos, sendo que, em Salt Lake City - Estados Unidos são registrados em média 4,2 casos novos por ano e em St. Vincent's - Austrália em média 3,9 casos novos por ano. Apesar de ser criticável por ser numeros absolutos e não coeficientes, nesses locais, a Anemia Aplástica é mais comum do que a Leucemia Mielóide Aguda, em contraste com o ocidente onde a Leucemia Mielóide Aguda é 5 a 10 vezes mais comum do que a mesma. No Japão, em 1972, foi realizado um inquérito nacional em trabalhadores industriais com idade variando de 19-61 anos, onde se detectou uma prevalência da doença de 31-48 casos por 106 de pessoas. Em Bangkok um estudo utilizando a metodologia do “*International Aplastic Anemia And Agranulocytosis Study*” demonstrou uma incidência da doença de 4 casos por 106 de pessoas, taxa duas vezes maior do que a Europa^{14,30,34,78,82,114,157,160,184,187}.

Os dados epidemiológicos refletem que uma diversidade de fatores são capazes de levar à doença. Essa observação associada à utilização de novas informações sobre a hematopoiese, conseguidas através de avanços tecnológicos na década de 90, possibilitou uma maior compreensão dos mecanismos de falência medular.

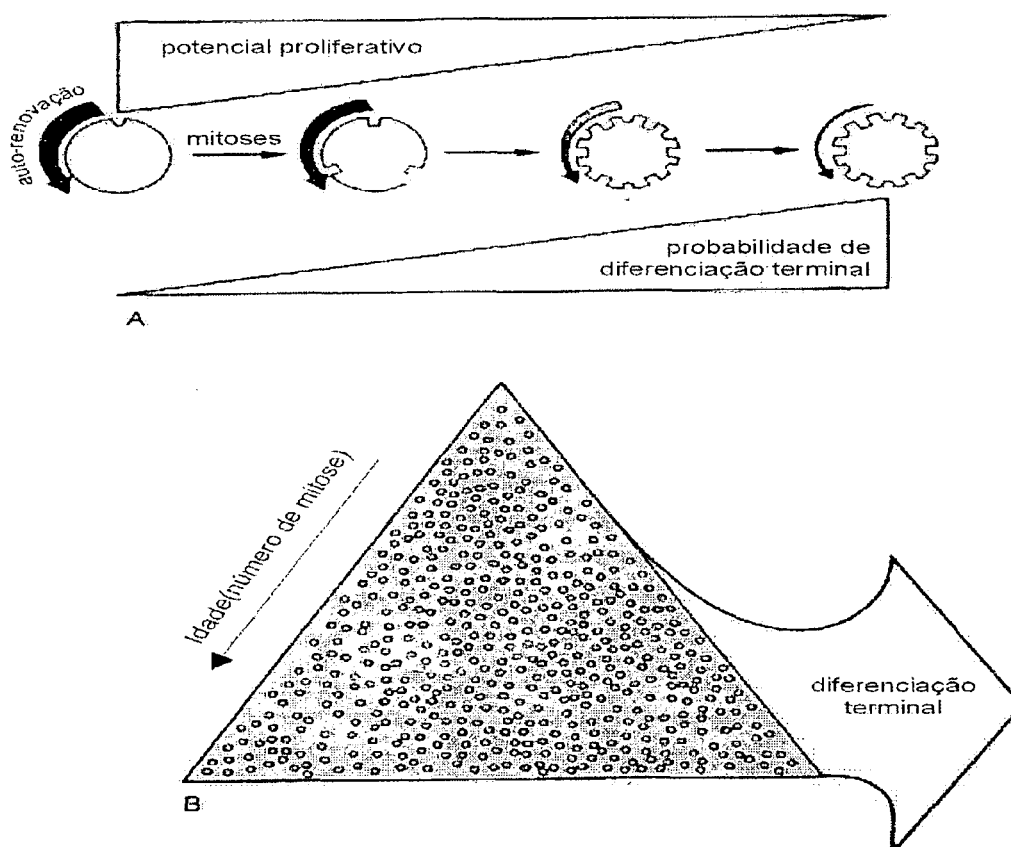
1.3 HEMATOPOIESE NORMAL

Atualmente sabe-se que a formação das células do sangue é sustentada por um “pool” de células primordiais hematopoiéticas e células progenitoras que tem a capacidade de proliferar e diferenciar. Fisiologicamente, o número e qualidade de células são mantidas por alguns princípios básicos:

- 1) Uma única célula progenitora hematopoiética é capaz de formar várias células progenitoras comissionadas.
- 2) A célula progenitora hematopoiética é capaz de auto-renovação.
- 3) O potencial proliferativo da célula progenitora hematopoiética e das células comissionadas dependem das células de sustentação que formam o microambiente medular (linfócitos, fibroblastos e células endoteliais) e dos fatores derivados delas.
- 4) A diferenciação hematopoiética depende de um microambiente apropriado que interaja com as células progenitoras em um mecanismo molecular. Assim sendo, a célula progenitora não se diferencia a não ser no microambiente medular.

A célula progenitora hematopoiética é uma célula pluripotente, ou seja, capaz de originar células de todas as linhagens hematológicas, sendo então capazes de sustentar a hematopoiese. Na verdade, não se constitui em um grupo homogêneo, mas em um grupo de células com características distintas (conforme figura 1) ⁴.

FIGURA 1 - MODELO DE AÇÃO DA CÉLULA PROGENITORA HEMATOPOIÉTICA



A. Modelo de ação célula progenitora hematopoética. Cada divisão celular, o potencial de auto-renovação diminuirá, e aumentará o potencial de diferenciação.

B. Amplificação ocorre em cada mitose. O número de células mitoticamente mais velhas é alto.

(Adaptado de YOUNG N S; ALTER B P ¹⁷⁷)

Estudos em animais demonstram que existem três tipos de células Pré-CFU-S, CFU-S12 e a CFU-S8.

A Pré-CFU-S (unidade pré-formadora de colônia esplênica) é uma célula mais primitiva com grande poder de renovação, baixo poder de diferenciação e de alta proliferação. Por suas características, a repopulação medular só necessita de um nicho dessas células (10 - 24 células) e a CFU-S12 (unidade formadora de colônias que aparecem no baço após 12 dias de irradiado) são células mais maduras, com baixo poder de renovação, com maior poder de diferenciação e baixo poder de proliferação.

Após essa fase, as células primordiais hematopoiética formarão as células comissionadas as quais originarão determinadas linhagens hematopoiéticas. As células comissionadas foram colocadas abaixo por linhagem e em ordem crescente de maturação:

Eritropoiese - CFU-E (unidade formadora de colônia eritróide)

Mielopoiese - Pré-CFU-GM (unidade pré-formadora de granulócitos e macrófagos)
e CFU-GM (unidade formadora de granulócitos e macrófagos)

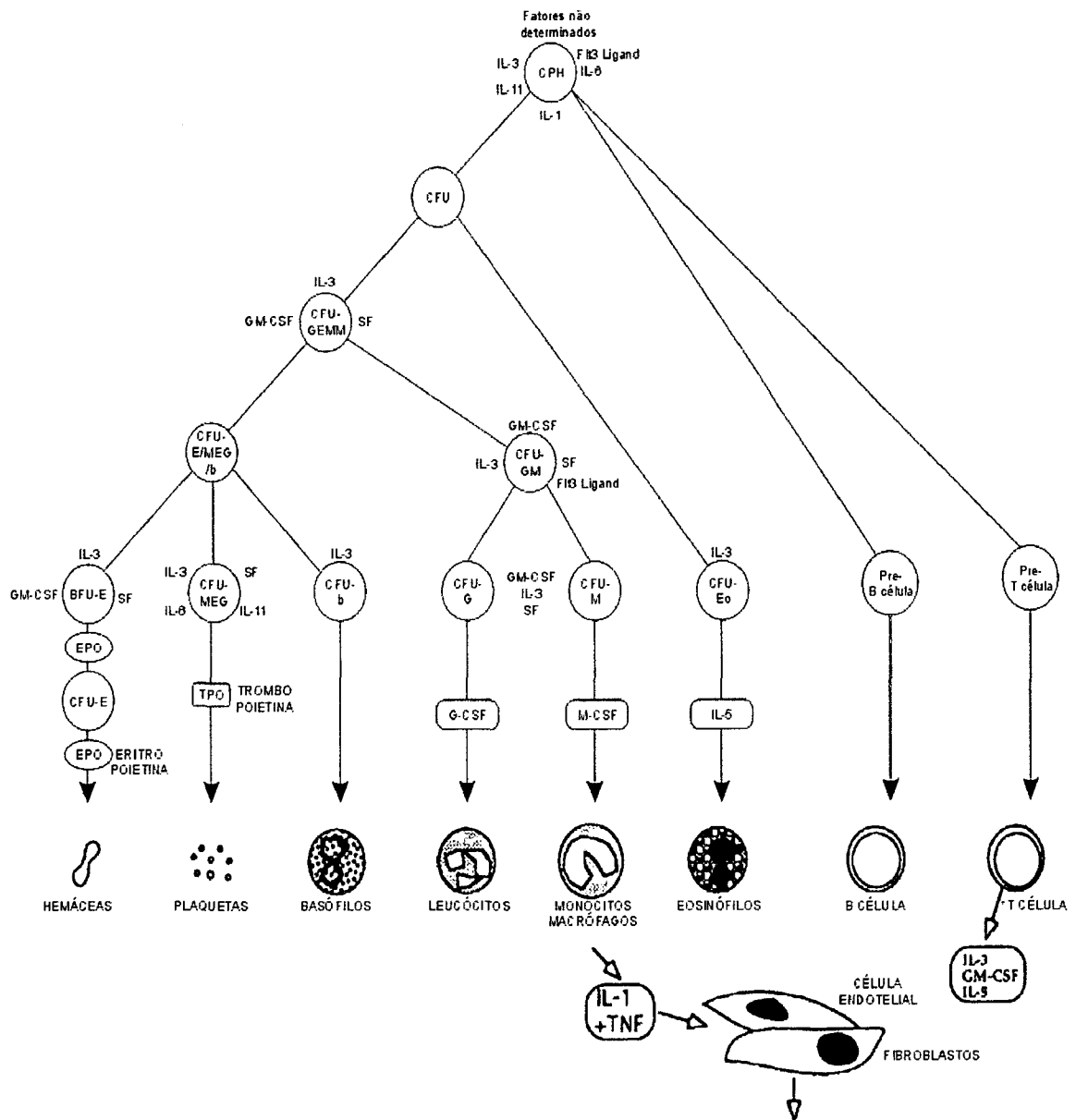
Megacariocitopoiese - CFU-Meg (unidade formadora de megacariócitos) ¹²⁸

A regulação da hematopoiese é dada por fatores celulares. Esses reguladores podem estimular ou suprimir as células hematopoiéticas. Alguns desses fatores são produzidos pelos linfócitos, outros derivam de uma variedade de células incluindo os macrófagos, células endoteliais, fibroblastos, e células do estroma medular. Em geral, os fatores de crescimento são de dois tipos. O primeiro atua diretamente na célula alvo hematopoiética. Exemplo desses fatores de crescimento hematopoiéticos específicos são a eritropoietina, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, e interleucina-3. O segundo tipo de fator de crescimento, que compreende outras interleucinas, atua em células que liberam fatores específicos. A regulação da célula progenitora hematopoiética ainda não está bem esclarecida. Provavelmente na forma primária teria influência dos fatores de crescimento do segundo tipo, mas também responderia aos fatores do primeiro tipo. Nas formas mais maduras, assim como nas células comissionadas, estariam mais relacionadas aos fatores de crescimento do primeiro tipo (Interleucina-3 e GM-CSF).

Algumas citocinas apresentam um papel inibitório da hematopoiese, como o interferon e o fator de necrose tumoral, podendo atuar diretamente nas células primordiais hematopoiéticas ou nas células comissionadas. O equilíbrio do sistema é dado pela interação desses fatores ^{71,125,128,145,182}.

Assim sendo, uma hematopoiese normal dependerá de um microambiente medular favorável, da presença e equilíbrio dos fatores celulares, assim como da presença de um nicho de células primordiais hematopoiéticas funcionantes ¹⁴⁹ - (ver figura 2 e Quadro 1).

FIGURA 2 - INTERAÇÕES CELULARES ENVOLVENDO A REGULAÇÃO DA HEMATOPOIESE NORMAL



Adaptado SIEFF, A. C.; NATHAN, D. G., CLARK, S. C. ⁴

QUADRO 1 - FONTE CELULAR E ALVO DE ALGUNS FATORES DE CRESCIMENTO

FATOR	FONTE CELULAR	ALVO CELULAR
GM-CSF	Célula T, Célula Endotelial, Fibroblastos, Macrófagos	Progenitores Hematopoiéticos, Neutrófilos, Eosinófilos, Monócitos, Macrófagos
M-CSF	Fibroblastos, Monócitos, Células Endoteliais	Macrófagos e seus precursores
G-CSF	Macrófagos, Fibroblastos	Granulócitos Neutrófilos e seus precursores
EPO	Rim, Fígado	Precursores Eritrócitos
Meg-CSF	Desconhecido	Precursores Megacariócitos
IL-1	Macrófagos, Células endoteliais, Linfócitos, Célula B, Fibroblastos, Células Epiteliais, Astrócitos, Osteoblastos	Timócitos, Neutrófilos, Condrócitos, Células Musculares, Osteócitos, Células Endoteliais, Macrófagos,
IL-2	Célula T	Célula T e B, Macrófagos
IL-3	Célula T	" <i>stem cell</i> " multipotente, Mastócitos
IL-4	Célula T	Célula T e B, Mastócitos, Macrófagos, Progenitores Hematopoiéticos
IL-5	Célula T (ratos)	Eosinófilos, Célula B
IL-6	Fibroblastos, Célula T	Célula B, Timócitos, " <i>stem cell</i> " multipotente
TNF	Macrófagos, Célula T e B, Células "Natural-Killer".	Osteoclastos, Neutrófagos, Adipócitos, Eosinófilos, Célula Endotelial, Condrócitos, Hepatócitos

Adaptado SMITH, D ¹⁵¹

1.4 ETIOPATOGENIA DA FALÊNCIA MEDULAR

Um número de causas bem definidas poderão quebrar a harmonia de uma hematopoiese normal levando a uma falência medular, estando relatadas no Quadro 2.

QUADRO 2 - CAUSAS DA ANEMIA APLÁSTICA¹⁸³

1) Agentes químicos e físicos

a. Drogas e Químicos.

a.1 Agentes que regularmente produzem depressão medular

Antibióticos: Daunorrubicina, Doxorrubicina, Adriamicina,

Antimetabólitos: Componentes antifólicos, Análogos Nucleotídeos

Antimitóticos: Vincristina, Vinblastina, Colchicina.

Benzeno e agentes químicos que contenham, o Benzeno: Tetracloridocarbono,

Clorofenóis, Querosene, Solventes Drogas Alquilantes Citotóxicas utilizadas na quimioterapia para câncer: Bussulfan, Melfalan, Ciclofosfamida;

a.2 Agentes possivelmente associados à depressão medular, com possibilidade relativa ao uso.

Cloranfenicol

Inseticidas: Clordano, DDT, Lindano, Paration

Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Hidantoínas,

Agentes Antiinflamatórios não Esteróides: Indometacina, Ibuprofen, Oxifenilbutazona, Fenilbutazona,

Antihistamínicos: Cimetidina, Clorfeniramina, Ranitidina

Antiprotozoários: Quinacrina, Cloraquina

Sulfonamidas: Antidiabéticos (Clorpropamida, Tolbutamida).

Antitireóides (Metimazole, Metiltiouracil, Propiltiouracil), Inibidores

Anidrase Carbônica (Acetazolamida, Metazolamida), alguns antibióticos

Penicilamina

Metais: Ouro, Arsênico, Bismuto, Mercúrio

a.3 Agentes mais raramente associados a depressão medular

Alopurinol (pode potencializar os efeitos dos agentes Quimioterápicos)

Flucitosina, Meticilina, Sulfonamidas,

Estreptomina, tetraciclina, Sulfametoxazol-trimetoprim,

Carbimazole, Guanidine, Litio, Metildopa, Perclorato de Potasio

Quinidina, Clordiazepóxido, Clorpromazina,

Meprobromato, Metiprilon, Piperacetazina, Proclorperazina, Tiocianato

b. Radiação

2) Infecções

a. Viral: Parvovírus, Dengue, Vírus Epstein-Barr, Hepatite, Citomegalovírus

3) Fatores celulares

a. Alteração da imunidade celular ou humoral: Fasciíte Eosinofílica, Hipoinmunoglobulinemia

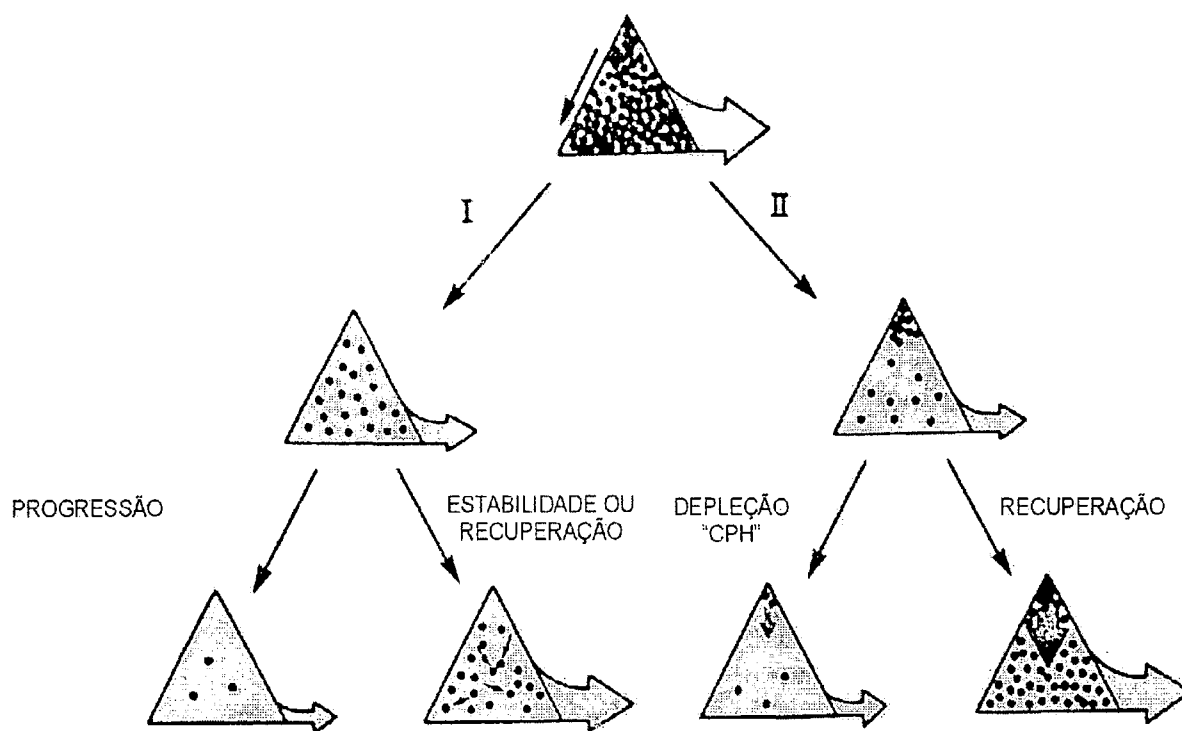
4) Fatores metabólicos

a. Gravidez

Cada etiologia citada no quadro 2, poderá causar Anemia Aplástica por diversos mecanismos fisiopatológicos. Existem quatro possibilidades teóricas: a) anormalidade das células primordiais hematopoiéticas (decréscimo no número, defeito na proliferação, ou ambos); b) defeito no microambiente; c) diminuição do estímulo (deficiência dos fatores de crescimento, defeito na interação intercelular, ou ambos); d) inibição da hematopoiese (mecanismo imunológico humoral ou celular) ^{4,50}.

Nas anormalidades das células primordiais hematopoiéticas, a falência dependerá do nível de maturação em que a célula foi agredida, sendo então dividida, em termos didáticos, em dois tipos. No dano do tipo 1, ocorre um defeito na renovação celular. É observada nas Anemias Aplásticas causadas pelo Bussulfan ou outros agentes alquilantes, quando a contagem sangüínea baixa só aparecerá quando as últimas Pré-CFU-s desaparecerem. É também encontrado com o Benzeno, Irradiação, alguns agentes químicos e algumas drogas. O dano é encontrado em todas as células, mas, é muito pronunciado nas células primordiais hematopoiéticas mais primitivas onde as divisões são mais necessárias. A repopulação poderá ocorrer, caso reste um número suficiente dessas células. No dano do tipo 2, ocorre um defeito na diferenciação celular, ocorrendo uma depleção do compartimento mais maduro. É encontrado em alguns tipos de vírus. Essa alteração leva a um aumento da demanda do compartimento mais primitivo, que poderá ser insuficiente para compensar o dano. Poderá ocorrer a repopulação, caso consiga-se bloquear a agressão, com uma compensação das células mais primitivas (vide Figura 3) ^{4,46,88,89,110,112,125,126,160,178,183}.

FIGURA 3 - MECANISMOS QUE LEVAM AO DANO DO COMPARTIMENTO DA CÉLULA PRIMORDIAL HEMATOPOIÉTICA



Tipo I - Envolve DNA, dano por irradiação, agentes radiomimetizantes como bussulfan, e outras drogas (ex. cloranfenicol)

Anemia de Fanconi é um exemplo congênito com inabilidade de reparar danos do DNA

Tipo II - Envolve células mais maduras, alterações na membrana ou metabolismo, como dano causado por muitas drogas, vírus e mecanismos imune.

Adaptado por YOUNG, N S: ALTER, B P ¹⁸²

SIGNIFICADO DO SÍMBOLO

CPH - Célula Progenitora Hematopoiética

As alterações do microambiente são encontradas nos mesmos casos onde se encontra uma lesão das células primordiais hematopoiéticas, como na irradiação, drogas, agentes químicos e viroses. Como a maioria das Anemias Aplásticas responde ao transplante de medula óssea, provavelmente a alteração do microambiente medular seja uma causa pouco comum.

Com relação aos fatores de crescimento, observa-se que na maioria dos casos encontra-se elevados, sendo pouco provável que esse seja um mecanismo importante da doença ^{112,113,166}.

A inibição da hematopoiese, através de um mecanismo imunológico, foi constatado desde a década de 70 quando se observou recuperação autóloga em pacientes que foram condicionados para transplante de medula óssea com globulina anti-linfocítica ou ciclofosfamida ¹¹⁶. Estudos posteriores demonstraram que entre 30 – 60% dos pacientes com Anemia Aplástica obtém recuperação medular sem transplante de medula óssea e com terapia imunossupressora ^{22,173}. Esses dados levaram a uma maior investigação com objetivo de identificar e elucidar esse processo da doença. Estudando os linfócitos desses pacientes, nota-se decréscimo de linfócitos T supressores após tratamento com globulina anti-linfocítica ¹³⁵.

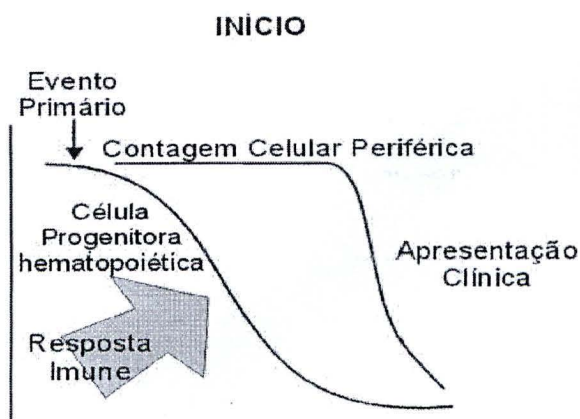
Apesar dos estudos de Sullivan e cols. obterem dados contrários, alguns pesquisadores demonstraram que os linfócitos desses pacientes inibem as células obtidas de medulas ósseas normais. Singer e cols, sugerem que no mínimo 20% dos casos são auto-supressivos ¹⁴⁹. Bacigalupo demonstrou que a medula óssea dos pacientes com Anemia Aplástica possui células que liberam fatores inibidores solúveis ⁷¹. Esse inibidor posteriormente identificado como Gama Interferon age diretamente inibindo a hematopoiese, e também desencadeando a liberação de outros inibidores como Fator de Necrose Tumoral e Linfocinas ⁵⁸. Tanto gama interferon como fator de necrose tumoral, inibem a hematopoiese, buscando apoptose das células ¹⁸⁰.

A interação entre células imunes e células hematopoiéticas é complexa. Ativação do sistema imune pode ser primariamente patogênica em alguns casos de Anemia Aplástica, mas também poderá ser um envolvimento secundário. Torok-Storb estudando pacientes com a doença, porém no período anterior e posterior a primeira transfusão, demonstrou que 24 horas após a primeira transfusão, as células T adquirem a habilidade de inibir o crescimento de células hematopoiéticas. O tratamento retirando essas células anulam esse efeito. Do mesmo modo, estudos demonstrando a presença de “lise” mediada por anticorpos ou citólise por anticorpos direcionados mediados por células (ADCC) poderão corresponder na verdade a uma alo-sensibilização por transfusão ¹⁶¹.

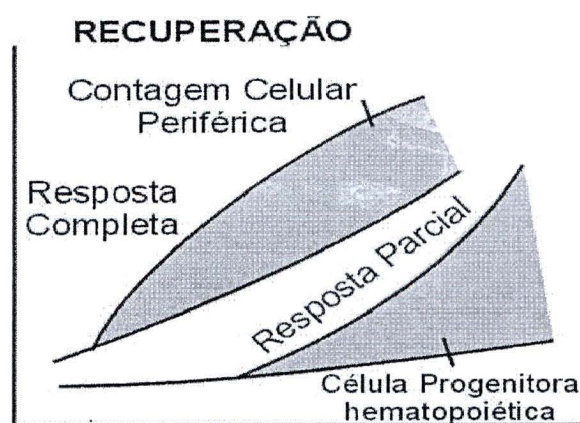
Fatores imunopatogênicos únicos, apesar de bem documentados “in vitro”, dificilmente explicam totalmente a falência medular “in vivo”.

Porém, pelos dados apresentados anteriormente, atualmente tem-se uma interpretação do curso imunológico da Anemia Aplástica, e, indubitavelmente a reação imune é um dos fatores mais importantes atuando na falência medular da Anemia Aplástica (vide figura 4) ^{22,31,60,135,136,156,160,180,186}.

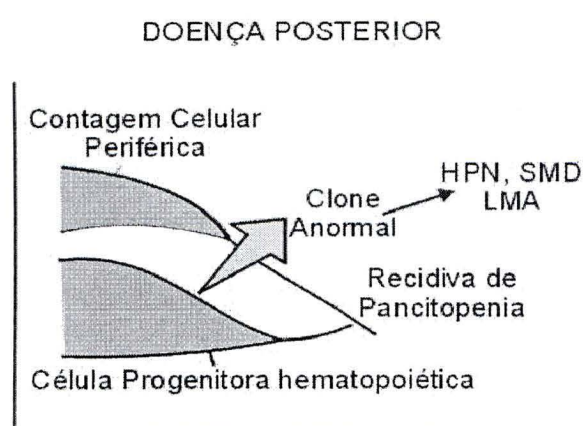
FIGURA 4 - CURSO IMUNOLÓGICO DA ANEMIA APLÁSTICA



Início da doença após evento primário, como drogas ou infecção viral. O compartimento hematopoiético é destruído por um sistema imune. Pequeno número célula progenitora hematopoiética sobrevivente suporta adequada hematopoiese por um período. Mas, eventualmente a contagem celular torna-se baixa e os sintomas aparecem.



Recuperação da contagem celular com resposta parcial ou resposta completa inicialmente sem aumento das células primordiais hematopoiéticas



Doença posterior, anos após a recuperação, a contagem celular poderá diminuir, com uma recidiva da pancitopenia ou um clone anormal de células primordiais hematopoiéticas emerge, ocasionando um diagnóstico recente de hemaglobinúria paroxística noturna, mielodisplasia ou leucemia mielóide aguda

Além dos estudos demonstrarem as alterações que ocorrem nos pacientes com Anemia Aplástica após uma agressão medular, parece que o desencadeamento da doença depende de uma sensibilidade do organismo. Desde a década de 70, vários estudos sugerem uma maior associação de determinados antígenos do grupo HLA nos pacientes com Anemia Aplástica ¹⁵⁷. Chapuis e colaboradores demonstraram um aumento da incidência do HLA-DR2 em pacientes adultos ²⁸. Em crianças existe um aumento da frequência do antígeno de classe II DPW3 ¹²⁶. Em parentes de pacientes com Anemia Aplástica, tem sido observada uma redução da capacidade proliferativa de células precursoras ¹³⁸. Sabidamente, pacientes que tem uma sensibilidade geneticamente determinada, algumas drogas e agentes químicos como o cloranfenicol, podem lhes provocar uma falência medular ¹²³. Pelos dados apresentados anteriormente, existe uma opinião convencional de que: a Anemia Aplástica é uma doença heterogênea, com diferentes fisiopatologias, a etiologia poderá ser variada. A resposta ao tratamento poderá variar conforme o mecanismo fisiopatológico, quando ocorrer uma recuperação autóloga, estará diretamente ligado a uma alteração imunológica, enquanto que, nos pacientes onde essa recuperação não ocorre, provavelmente tratar-se-á de uma falência da célula progenitora hematopoiética.

Nissen, porém, discute esta heterogeneidade colocando todas as Anemias Aplásticas com as seguintes características:

- 1) Pacientes de qualquer etiologia poderão recuperar após imunossupressão indicando que o mecanismo imunológico poderá ser encontrado em qualquer causa da doença.
- 2) A resposta a imunossupressão é um critério ruim para distinguir a Anemia Aplástica de causa imunológica das de falência medular, pois pacientes que não respondem ao primeiro ciclo de drogas imunossupressoras podem responder as mesmas drogas em um segundo ciclo, ou mesmo a drogas diversas, e vice-versa.
- 3) Virtualmente todos os pacientes tratados com imunossupressão permanecem com uma doença residual que poderá persistir por anos e alguns casos nunca recuperam completamente, levando a supor que mecanismos adicionais existam.
- 4) Transição para uma anormalidade clonal após recuperação autóloga, sugere uma fragilidade residual do sistema hematopoiético em todas as formas de aplasia.

Esses dois últimos pontos têm sido objetivos de uma maior discussão pelos pesquisadores^{11,17,49,153,154,162,165}. Neal S. Young em um editorial, comentou que desde 1967 William Damesheck questionava: O que Anemia Aplástica, Hemoglobinúria Paroxística Noturna e Leucemia aguda tinham em comum? Esse questionamento partia das seguintes observações:

1) A frequência do aparecimento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna nos pacientes com Anemia Aplástica.

2) A sobreposição das síndromes de Anemia Aplástica e Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

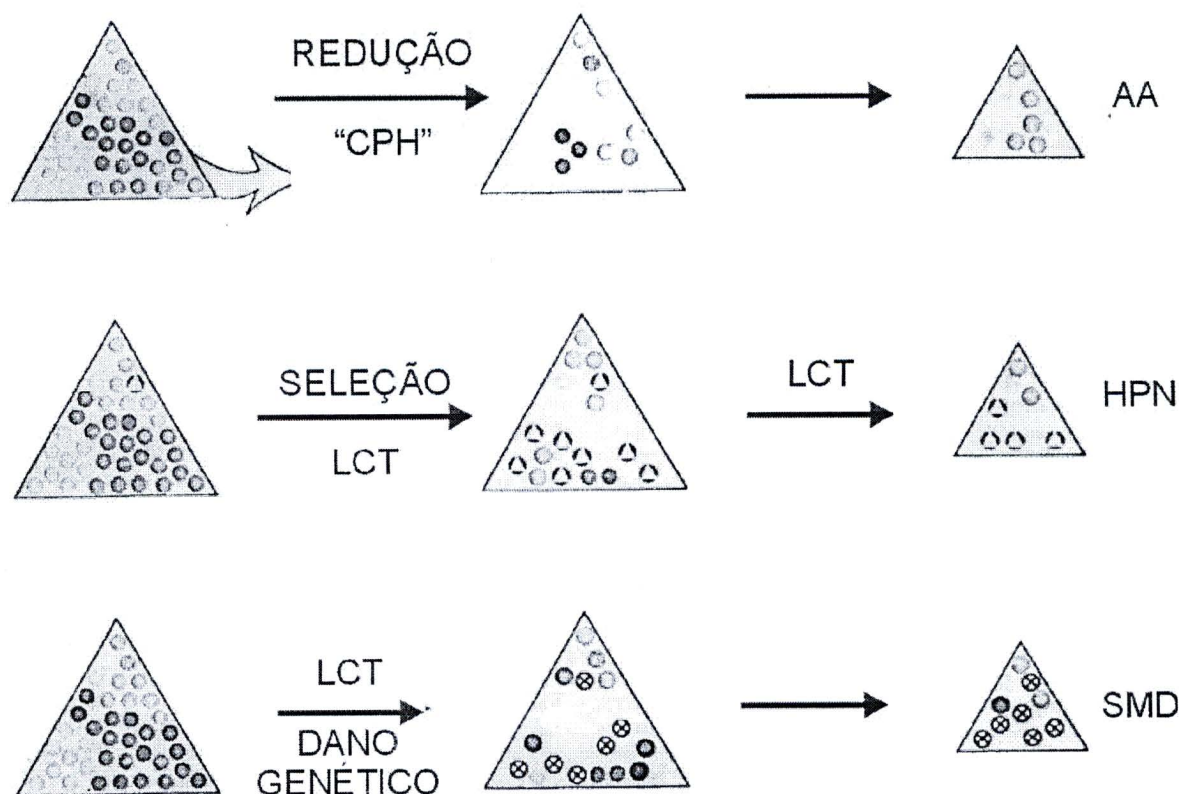
3) A similar alta frequência de Anemia Aplástica e Hemoglobinúria Paroxística Noturna no Oriente.

Segundo Damesheck, a Anemia Aplástica e a Hemoglobinúria Paroxística Noturna corresponderiam na verdade a uma resposta medular a uma agressão: vírus, agentes químicos ou radiação ionizante¹⁸¹.

A associação da Anemia Aplástica com desordens clonais há muito tempo vem sendo reconhecida. Essa clonalidade poderá ser observada posteriormente ao quadro de Anemia Aplástica. Ticheli e cols. estudando uma série de 103 pacientes tratados com globulina anti linfocítica, observou surgimento de doença clonal (leucemia mielóide aguda ou hemoglobinúria paroxística noturna) em 23 pacientes; porém, a probabilidade de desenvolvimento dessas doenças aumentou para 57% quando o follow-up foi de 8 anos¹⁵⁹. Dos 223 pacientes acompanhados pelo grupo cooperativo europeu de transplante de medula óssea, o risco estimado de desenvolvimento de mielodisplasia foi de 13% em 7 anos, 5 tiveram manifestação de leucemia mielóide aguda (risco combinado de 15% em 7 anos)³⁸. Alguns estudos, porém, demonstram uma clonalidade à apresentação da doença^{156, 163}.

Neal S. Young propõe um esquema para explicar a interrelação entre a Mielodisplasia, Leucemia Mielóide Aguda e Anemia Aplástica (vide figura 5).

FIGURA 5 - CLONALIDADE NA ANEMIA APLÁSTICA



Algumas possibilidades de falência medular resultando em hematopoiese clonal. O compartimento de célula progenitora hematopoiética é representado como um triângulo. A cronologia é indicada pelas setas. O modelo triangular demonstra a hierarquia desse compartimento, as células mais primitivas no ápice, por mitose, levam as células mais maduras encontradas na base do triângulo.

Clones são demonstrados pela tonalidade. As células maduras têm maior probabilidade de sair do compartimento para diferenciação terminal porque são mais numerosas e são resultados de um compartimento de células primordiais hematopoiéticas com perdas de um grande número de clones ou de uma maturação abortada das células primordiais hematopoiéticas primitivas.

Com ataque imune na medula óssea células primordiais hematopoiéticas com receptores para linfócitos citotóxicos deverão ser selecionadas resultando em hemoglobinúria paroxística noturna ou Anemia Aplástica com teste de Ham positivo.

Finalmente, mais especulativamente, os linfócitos citotóxicos poderão induzir a um dano genético ocasionando uma mielodisplasia.

Adaptado YOUNG N. S¹⁷⁹

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

CPH	- Célula Progenitora Hematopoiética
AA	- Anemia Aplástica
LCT	- Linfócito Citotóxico
HPN	- Hemoglobinúria Paroxística Noturna
SMD	- Síndrome Mielodisplásica

Na Hemoglobinúria Paroxística Noturna, as células possuem alterações na membrana celular as quais além de serem responsáveis por uma sensibilidade maior a citólise pelo complemento, também são responsáveis pela ausência de reconhecimento das células pelos linfócitos citotóxicos. Essas células poderão ser encontradas em indivíduos normais em pequena porcentagem (até 1%). Após uma agressão medular, poderia ocorrer uma seleção dessas células, o que levaria a um quadro de Anemia Aplástica¹⁸¹. Segundo Rotoli e Luzzato, a falência medular é o mecanismo primário para alguns casos de Anemia Aplástica e Hemoglobinúria Paroxística Noturna¹⁴³. A agressão medular levará a uma redução do pool das células primordiais hematopoiéticas que determinará o aparecimento da doença clínica. Na aplasia pura, haveria uma redução das células primordiais hematopoiéticas e nenhum clone emergiria. Na Hemoglobinúria Paroxística Noturna típica múltiplos clones com alterações da membrana e alta capacidade proliferativa emergiria. A determinação desses clones seria ocasionada por mecanismo imune.

Na mielodisplasia, poderá ocorrer um mecanismo semelhante ao que ocorre na irradiação ou na Anemia de Fanconi. Existiria a princípio um dano ao DNA celular e posteriormente um inadequado reparo da lesão. Em ambos os casos, a pancitopenia levaria a uma Anemia Aplástica como evento mais precoce, e a mielodisplasia e leucemia ocorreria posteriormente. Na irradiação ou no ataque de linfócitos citotóxicos, através de um mecanismo de apoptose (morte programada da célula), ocorrerá uma fragmentação do DNA precedendo a lise da membrana celular. Nesse caso, a lesão ao DNA levaria mais precocemente a um quadro de falência medular. Entretanto, algumas células poderiam sobreviver ao ataque dos linfócitos citotóxicos e resultar em uma injúria residual ao DNA, induzindo a uma displasia¹²⁴.

Nissen propõe a seguinte interpretação para esses achados:

A doença primária do tecido hematopoiético consistiria de uma origem desconhecida, a qual é caracterizada por uma hipo-proliferação, e a indução de uma reação imune contra si próprio. Se o sistema imune é forte, retiraria as células anormais, e uma Anemia Aplástica Aguda ocorreria. Se o sistema imune é fraco, a doença ocorrerá como uma mielodisplasia com uma pancitopenia moderada. Logo, a figura clínica poderá refletir o resultado de condições pré-malignas e uma reação imune. Conseqüentemente, a terapia imunossupressiva não cura a Anemia Aplástica, mas leva o paciente a um sistema hematopoiético frágil o qual é propenso a transformação maligna. Talvez, por isso, a mielodisplasia é mais encontrada em comparação a Anemia Aplástica nos pacientes idosos (sistema imunológico mais fraco), sendo o evento ao contrário nos mais jovens (sistema imunológico mais forte)^{56,126}.

Independente do mecanismo fisiopatológico envolvido, o evento primário consiste em uma agressão medular. Essa agressão poderá ser proveniente de qualquer das causas citadas no Quadro 2.

As drogas e os agentes químicos historicamente formam o grupo etiológico mais citado em séries clínicas e inquéritos epidemiológicos. Esse grupo foi dividido em três tipos:

Agentes que regularmente produzem aplasia;

Agentes que ocasionalmente produzem aplasia;

Agentes que raramente produzem aplasia.

No primeiro tipo, as ações das substâncias podem ser reproduzidas em modelos animais, apesar, de estar associada a uma predisposição individual. O exemplo maior é dado pelo benzeno, onde existe uma diversidade de resposta em indivíduos que trabalham no mesmo local.

No segundo grupo, existe uma associação do agente com falência medular baseado em relatos de casos e inquéritos epidemiológicos, porém o risco estimado do uso da droga levar a Anemia Aplástica se mantém extremamente baixo. Às vezes, mesmo quando exista uma grande variedade de relatos de casos, o risco acumulativo pode ser pequeno a depender do uso da droga na população.

Nesse grupo também se encontram aquelas drogas que levam a Anemia Aplástica de forma idiossincrásica. O termo idiossincrásico é utilizado quando a falência medular não é dose dependente, e está relacionado a uma sensibilidade individual. Quando há forma idiossincrásica, raramente há relação com a dose. A probabilidade de desenvolver Anemia Aplástica na população pode refletir a frequência gênica para um metabolismo enzimático ou determinados gens para histocompatibilidade.

O cloranfenicol é um exemplo dentro desse grupo, cujo risco estimado é de 1/20000 a 1/60000.

Já no terceiro grupo, existem relatos de casos ocasionais, e inquéritos epidemiológicos que não confirmam a relação causal⁴.

Os agentes citados variam conforme o local e o tempo. Nos Estados Unidos atualmente a incidência da Anemia Aplástica causada pelo cloranfenicol e benzeno cederam lugar a hidantoína e fenilbutazona.

Talvez as identificações do agente causais muitas vezes sejam subestimadas pelo profissional de saúde ou às vezes os relatos de casos, são supervalorizados com grande risco de “viés”⁴⁵. Um exemplo disto aconteceu em 1960 quando se associou a Anemia Aplástica e a inalação de cola, 5 dos 6 pacientes tinha Anemia Falciforme e apresentava uma crise aplástica transitória, agora reconhecida ser pelo parvovírus¹³⁷.

Apesar de criticável, os relatos de casos ajudam na identificação dos riscos, porém não permite quantificá-los. Devem ter clareza na definição e classificação da doença, uma informação detalhada sobre dose, duração do tratamento, uso concomitante de drogas e doenças associadas. Respeitando essas observações, pode-se através dos relatos de casos se identificar possíveis agentes causais.

Os estudos epidemiológicos realizados com metodologia adequada, além de documentar algumas características demográficas da doença como, por exemplo, sua incidência, distribuição por faixa etária, região ou sexo; servem para quantificar o risco relativo de determinadas substâncias causarem falência medular.

Um dos mais rigorosos estudos sobre a relação de drogas e falência medular foi realizado pelo “*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*”. Foram utilizados nesse estudo conforme dito anteriormente pacientes internados, associados a quatro controles pareados conforme idade e sexo, sendo estes do mesmo hospital ou de algum hospital próximo do local no qual o caso foi atendido. Todos foram entrevistados por profissionais que não eram médicos e o questionário era composto por uma ficha de identificação e outra sobre uso prévio de drogas e agentes químicos. A janela de exposição considerada foi de 4 semanas antes do primeiro sintoma de agranulocitose e 5 meses (começando 29 dias antes da admissão) para Anemia Aplástica. O objetivo do estudo era identificar e especialmente ter uma quantificação de risco pela comparação da taxa de ocorrência da doença na população exposta versus população sem a doença e exposta⁹⁰.

As críticas a esse estudo correspondem à arbitrariedade na escolha das drogas e ao intervalo de tempo entre a exposição e início de sintomas considerado implicado na etiologia da doença. Além dessa observação, a metodologia foi considerada imperfeita no que se refere aos controles. Nesse estudo, os controles foram provenientes de ambiente hospitalar, assim, mesmo que a doença que o levou à internação seja de origem comunitária, pessoas da comunidade que estão expostos a determinados medicamentos não foram considerados. Um exemplo dessa afirmação está no grupo de pacientes que sofrem de doenças reumatológicas e que não necessitam de internamento. Esse é um grupo altamente exposto a determinados antiinflamatórios, sua exclusão, ocasiona uma diminuição na taxa de exposição a certas drogas, que repercutem no valor do risco relativo. Assim sendo, a quantidade do uso das drogas estudadas pela população interferem diretamente na magnitude da taxa de risco, e isso, não foi considerado pelo estudo ⁹¹.

Outro cuidado a ser tomado ao analisar o estudo é que determinadas drogas são mais utilizadas ou exarcebam um quadro de falência medular já existente. Antibióticos podem ser administrados nos quadros de infecção secundária a neutropenia. Determinados antiinflamatórios poderão ser utilizados nos quadros de infecção viral sendo que poderá ser confundido o fator causador da falência medular.

Todas essas observações refletem a dificuldade de se realizar um estudo bem controlado nessa área. Não invalidando, no entanto, os estudos pré-existentes, principalmente os realizados com a metodologia do grupo cooperativo europeu (*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*).

Algumas drogas são facilmente implicadas na falência medular, como os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento de pacientes com câncer. A mielossupressão é dose dependente e previsível. Altas doses não são correlatas com dano posterior ou irreversível nas células primórdias hematopoiéticas.

Exceto o Bussulfan, que diminui o compartimento mais primitivo das células primordiais hematopoiéticas levando a diminuição da capacidade de auto-replicação. Conseqüentemente, ocorre uma depressão tardia da medula óssea, associada a uma diminuição da capacidade regenerativa medular. Essa droga vem sendo implicada como responsável pelos raros casos de falência medular secundária ao tratamento da Leucemia Mielóide Crônica^{4,178, 183}.

Já no que se refere ao Benzeno, um agente que regularmente produz falência medular, não foi muito fácil documentar sua implicação na etiologia da doença. A primeira descrição foi datada de 1897, quando quatro trabalhadores suecos desenvolveram falência medular trabalhando em fábricas de pneus para bicicletas. Em 1910, John Hopkins demonstrou, em modelo animal, aplasia medular após exposição crônica à substância. Só em 1920, Hamilton através de uma campanha de regularização à exposição industrial, realizou um estudo reunindo dados clínicos e experimentais¹⁷⁸.

A sensibilidade individual leva a uma dificuldade de que em estudos clínicos se consiga implicar a droga como responsável nos casos de falência medular. Assim sendo, existem trabalhadores que tem suportado altas doses sem desenvolvimento de quadro de aplasia medular. Porém, atualmente, através de estudos clínicos e epidemiológicos, em animais e em cultura de células, sabe-se que o Benzeno é o agente químico mais convincente ligado a um quadro Anemia Aplástica^{94,152}. Na China, em 1950, 0,5% dos trabalhadores expostos demonstraram alguma citopenia, o que corresponde 200000 a 500000 pessoas. Em Florença, o risco de Anemia Aplástica em fábricas de sapatos onde se utiliza cola era 15 vezes maior do que o esperado. Na Turquia, em trabalhadores, saudáveis 25% tinham alguma combinação de citopenias. Estudos americanos sugerem que o risco de Anemia Aplástica é de 3 - 4% em trabalhadores expostos a concentrações maiores de 300ppm e que metade dos indivíduos expostos a 100ppm demonstram alguma depressão da contagem sangüínea¹²⁷. Porém, a exposição ao benzeno está diretamente ligada a um controle ambiental. Nos Estados Unidos, o benzeno é produzido em uma taxa de 4,5 bilhões de toneladas por ano, tendo dois milhões de trabalhadores americanos expostos (ver Quadro 3). Nesse país, as doses máximas recomendadas de exposição à substância variaram conforme a instituição e o tempo (ver Quadro 4). Apesar dos estudos do National Institute for Occupational safety and Health (NIOSH) demonstrem que a dose máxima ideal deverial ser de 0.1ppm, legalmente, em 1970, a dose máxima recomendada é de 10ppm. No entanto, nos outros países as doses podem ser maiores. Na Itália, os níveis chegam a 200 - 500ppm. Na Turquia, os níveis chegam a 650ppm^{2,37}.

O mecanismo pelo qual o Benzeno ocasiona as alterações hematológicas se deve às suas propriedades físico-químicas. Após a exposição por inalação, o Benzeno é rapidamente absorvido, e, posteriormente, após metabolização inicial pelo fígado, através do metabolismo do citocromo P450 2E1, concentra-se em seguida na gordura da medula óssea. Estudos experimentais tem demonstrado que não só o Benzeno, mas também seus metabólitos ligam-se irreversivelmente ao DNA das células medulares, inibindo sua síntese, levando a quebras e danos^{13,77,94,119,129,150,153}. Mitelman demonstrou anormalidades cromossômicas após a exposição crônica em trabalhadores expostos, podendo preceder ao aparecimento de doenças hematológicas. As anormalidades mais comuns foram a monossomia do 7, monossomia do 5, trissomia do 8 e trissomia do 21^{118,141,142,162,165}. Iros e colaboradores têm descrito que hidroquinona - metabólito ativo do benzeno - pode alterar a forma de diferenciação da medula óssea, e Ross apresenta evidência que esses metabólitos levam a apoptose das células progenitoras^{77,94,142}.

Um componente imunológico do benzeno induzindo Anemia Aplástica também tem sido vista. Os primeiros achados foram vistos no século vinte, onde se observou maior suscetibilidade a tuberculose e pneumonia em coelhos que inalavam benzeno. Irons e colaboradores demonstraram um efeito linfotóxico dessa substância. Além de observarem a diminuição das imunoglobulinas IgA, IgC e complemento sérico dos indivíduos que foram cronicamente expostos⁷⁷.

QUADRO 3 - FONTES DE EXPOSIÇÃO AO BENZENO

INDÚSTRIAS	
1. FABRICANTES DE PRODUTOS EM:	Plantas Petroquímicas Refinarias de petróleo
2. MANUFATURA DE:	Substâncias Químicas (Nitrobenzeno, Anilina, Estireno, Fenol, Diclorobenzeno, Monoclorobenzeno, Cumeno) Explosivos Cimentos e Adesivos Tintas, Esmaltes, laquiadores, Verniz, Borrachas Substâncias Douradoras, Brozeadoras Baterias, Litografia, Fotografia, Celulóide
3. SOLVENTES PARA:	Borracha, Goma, Resinas, Alcalóides, Graxa e Gorduras
PRODUTOS DOMÉSTICOS	
1. SOLVENTES	Solventes para Borracha Envernizador
2. GASOLINA	
3. FUMAÇA DE CIGARRO	

Adaptado YOUNG, N S; ALTER, B P¹⁸³

Em modelos animais, Young e cols., demonstraram as seguintes observações após a exposição crônica ao Benzeno: Depressão da medula óssea, hipoplasia medular, hiperplasia medular e malignidade hematológica. Modelos animais tendem a demonstrar hiperplasia, possivelmente devido ao tempo de exposição pois a substância leva inicialmente a uma lesão de algumas células comissionadas ocasionando hiperplasia das células mais primitivas. O estroma também é danificado.

QUADRO 4 - CRONOLOGIA DO NÍVEL DE EXPOSIÇÃO PERMITIDA AO BENZENO

ANO	NÍVEL PERMITIDO	REFERÊNCIA
1941	100ppm	Drinker, Special Bulletin Número 3 U.S. Department of Labor
1947	50ppm: 8 horas	ACGIH
1948	35ppm: 8 horas	ACGIH
1957	25ppm: 8 horas	ACGIH
1963	25ppm	ACGIH
1969	10ppm: 8 horas	American National Standard Institute
1970	10ppm: 8 horas	OSHA
1974	10ppm	NIOSH
1978	1ppm	NIOSH
1987	1ppm: 8 horas	OSHA

Adaptado YOUNG, N S; ALTER, B ¹⁷⁸

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists
 OSHA = Occupational Safety and Health Administration
 NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health

Porém, os modelos animais não podem refletir com exatidão o que ocorre nos seres humanos. Nesses estudos, a droga era injetada ao invés de inalada, os estudos

duraram semanas, enquanto em humanos a exposição a drogas dura meses, e o metabolismo é diferente^{129,175}.

O fato é que o benzeno além de levar a um quadro de falência medular também é uma substância mutagênica. As pesquisas em animais, e inquéritos epidemiológicos vêm demonstrando esse fato. O aparecimento de leucemia após exposição crônica ao Benzeno foi bem documentada por Van den Berghe e cols., Aksoy e cols., e Mitelman e cols^{2,118,165}. Nos Estados Unidos, a Administração de Saúde e Segurança do Trabalhador (OSHA) demonstrou claramente que uma redução dos níveis de exposição do Benzeno resulta em uma redução de doenças hematológicas de uma maneira geral³⁷. Mas, a preocupação não deverá se concentrar apenas nos trabalhadores. Devido à ubiquidade da substância, exposição importante poderá ocorrer fora da área industrial. Wallace e cols. demonstraram altos níveis de Benzeno perto de refinarias, plantas químicas, assim como, em rodovias de tráfegos intensos^{17,169}.

Tanto as citopenias (incluindo as aplasias), quanto as leucemias poderão aparecer décadas após à exposição, mas, assim como na radiação, a malignidade é o efeito tardio mais encontrado. Essa é mais uma dificuldade encontrada pelos estudos epidemiológicos.

Partindo do pressuposto que muitos inseticidas ou também chamados de pesticidas agrícolas possuem moléculas que lembram o Benzeno na sua estrutura, ou que possuam o anel benzênico, vários inquéritos epidemiológicos e relatos de casos vêm sendo publicados nesse sentido^{56,89,171}. Também, muitos desses produtos utilizam derivados de petróleo como solventes para dissolver o produto^{6,16}.

The American Medical Association Drug Registry documentou poucos casos de pancitopenia secundários a inseticidas. Os resultados de inquéritos epidemiológicos são discordantes. Fazendeiros da Columbia Britânica têm uma taxa de mortalidade proporcional estatisticamente significativa maior⁶¹. Excesso de risco de Anemia Aplástica foi encontrado em trabalhadores agrícolas e de manufatura de madeira nos Estados Unidos. Outros inquéritos, entretanto, tem falhado em demonstrar essa associação em fazendeiros e usuários de inseticidas^{68,83,114,144,170,171}.

No entanto, temos que observar que a Anemia Aplástica é uma doença rara, com alta taxa de letalidade e com etiologia desconhecida na maioria dos casos. Existem evidências que muitos casos de Anemia Aplástica de etiologia desconhecida devem-se a não investigação de exposição a pesticidas, especialmente nos países em desenvolvimento⁴⁴.

Nas últimas três décadas, vários estudos de casos têm sugerido essa associação (conforme anexo 2). Analisando os diversos estudos da tabela, Fleming e Timmeny chegaram as seguintes observações: 90/280 casos tem um período de latência de mais ou menos 5 meses. Exceto o uso do lindano, a maioria da exposição foi ocupacional, mesmo nas crianças (62%). A idade média foi de 34 anos, tendo uma mediana de 28 anos, e uma variação de 2 a 80 anos. A relação entre sexo masculino e feminino foi de 2:1, 66% dos casos está associado ao uso de organoclorino, ou mesmo com novos organofosforados⁴⁴.

Estudos de ciência básica tem demonstrado que organofosfato e seus metabólitos inibem a replicação das células primordiais hematopoiéticas "*in vitro*". Esses componentes produzem significativa depressão dose-dependente. Nos estudos citogenéticos em ratos, injetando lindano, existe uma depressão da taxa mitótica da medula óssea em um período de 6 semanas da preparação. Os Organofosforados ocasionam alterações cromossômicas em culturas de linfócitos⁶².

Principalmente pelos dados epidemiológicos, o conselho de farmácia e química da Associação Médica Americana de Medicina incluiu o Lindano e o DDT na lista de agentes capazes de induzir Anemia Aplástica desde 1962¹⁸³. Mas, apesar dessa atitude, observamos algumas falhas e dificuldades de se correlacionar os demais inseticidas como responsáveis na etiologia da Anemia Aplástica. A associação é baseada em relatos de casos que têm pouca evidência epidemiológica. Nos diversos estudos não se utilizou uma classificação homogênea da doença; o grupo controle que não utiliza inseticida é difícil de ser encontrado; por ser a Anemia Aplástica uma doença rara, mesmo no grupo, o número esperado será pequeno; "vieses" podem ocorrer, pois os pacientes com a doença tendem a reportar mais frequentemente exposição a toxinas, mas esse fato não tira sua importância, pois atualmente as principais doenças ocupacionais foram reconhecidas por esse tipo de estudo.

Diante desses fatos, segundo Fleming e Timmeny, existe necessidade de se tomar determinadas condutas subseqüentes:

a) Realizar estudos epidemiológicos formais com critérios diagnósticos bem aceitos e registro rígido;

b) Utilizar estudos “*in vitro*”, avaliando os pesticidas nas células hematológicas e no sistema imune, além de avaliar a suscetibilidade individual;

c) Conduzir estudos ecológicos comparando as taxas de Anemia Aplástica em áreas sabidamente que utilizam grandes quantidades de pesticidas (regiões tropicais) com outras áreas de menor uso (regiões temperadas) - mesmo nas formas idiossincrásicas existiriam diferenças entre as duas áreas;

d) Colher o soro desses pacientes para dosagem sanguínea das substâncias, além de guardar para possíveis testes futuros;

e) Dever-se-á utilizar estudos de caso controle em áreas que sabidamente tem maior utilização de pesticidas como nas regiões tropicais e sub-tropicais;

f) E, finalmente, para tentar diminuir os “vieses”, os entrevistadores não devem saber da hipótese da investigação ⁴⁴.

Na verdade, existe a probabilidade de que muitos dos dados inconclusivos tenham ocorrido porque as áreas pesquisadas tinham baixa exposição ao produto. Interessante observar que as maiores reportagens correlacionando uso de inseticidas e falências medulares tenham vindo dos países do terceiro mundo, provavelmente porque os trabalhadores dessa área são mais expostos, e nesses países há pouca restrição ao uso dessas drogas. Muitos inseticidas que foram banidos dos Estados Unidos, são freqüentemente exportados em larga escala e a baixo preço aos países do terceiro mundo ⁴⁴.

Dentre os agentes que sabidamente causam falência medular, encontra-se também a radiação ionizante. Ela pode causar a falência por uma toxicidade aguda, como nas explosões por bombas nucleares, ou mesmo em acidentes nucleares; ou por uma toxicidade crônica, como nos pacientes tratados com radiação para espondilite anquilosante, ou em profissionais da área de radiologia. A radiação, através de mecanismos já discutidos anteriormente, leva em uma fase mais precoce a um quadro de falência medular, e por ser um agente mutagênico, a malignidade é frequentemente encontrada posteriormente⁴.

Mesmo em alguns casos clássicos de associação causal, ainda permanecem algumas dúvidas. Um exemplo é dado pelo cloranfenicol. O cloranfenicol foi introduzido na prática médica a partir de 1949 e rapidamente passou a ser utilizado em larga escala devido ao seu largo espectro de ação contra as bactérias e sua baixa toxicidade gastrointestinal. Em 1950 foi relatado o primeiro caso de Anemia Aplástica associada à droga, o qual seguiram centenas de outros relatos^{69,72,146}. Nesse período, esse antibiótico foi considerado como o fator causal mais comum de falência medular. O risco estimado da droga levar a Anemia Aplástica, a depender do estudo, era de 1/20000 à 1/800000¹⁸³. Com restrição ao seu uso, Anemia Aplástica Adquirida associada a esse antibiótico quase desapareceu. Dados do “*National Institute of Health*” de 1978-1980 não conseguiu identificar nenhum caso de Anemia Aplástica causada por essa droga. O mesmo acontecendo com “*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*”⁹².

Apesar dessas observações, a taxa de mortalidade por Anemia Aplástica nos Estados Unidos manteve-se constante durante o período de introdução, uso extensivo, ou mesmo queda do seu uso pelo mercado; o mesmo ocorrendo em outros países como Japão ou Suécia. Por outro lado, na Colômbia onde se faz uso freqüente do cloranfenicol, a taxa de mortalidade até diminuiu¹⁸³. Mas, indiscutivelmente existe uma susceptibilidade familiar ao cloranfenicol que levou membros de uma mesma família a ter o quadro de Anemia Aplástica¹²³.

Doses variadas poderão levar ao quadro de falência medular. Doses pequenas poderão levar a uma pancitopenia irreversível. Doenças hepáticas ou renais poderão aumentar o nível sérico da droga.

Na forma idiossincrásica, a droga ou seus metabólitos acarretaria algumas alterações documentadas “*in vitro*”, tais como: inibição da proliferação do estroma medular, diminuição da produção dos fatores de crescimento; supressão de algumas funções dos linfócitos; e algumas anormalidades cromossômicas¹⁵⁵. Na toxicidade dose dependente, o cloranfenicol diminui o número de colônia hematopoiética principalmente da Unidade Formadora de Colônia Eritróide. Nos casos em que exista uma toxicidade dose relatada, a depressão eritróide é o primeiro componente a aparecer, e a depressão é revertida com a suspensão da medicação. O problema se encontra nas formas idiossincrásicas, onde doses pequenas e nas diversas formas de apresentação levam a um quadro de falência medular irreversível. Nesses casos existe uma suscetibilidade individual geneticamente determinada. Talvez por isso, os casos de Anemia Aplástica Secundária a essa etiologia não sejam freqüentes em determinadas regiões onde a predominância do gen na população é baixa^{1,18,69,72,123,140}.

Assim como o cloranfenicol, existe outras drogas que ocasionalmente estão associadas à depressão medular, os antiinflamatórios não esteróides, anti-convulsivantes, quinina e seus derivados, ouro e metais pesados, e, mais recentemente determinados anti-histamínicos.

Os antiinflamatórios não esteróides tem uma taxa de associação mais baixa quando comparado com o cloranfenicol¹⁸³ (ver quadro 5). *International Aplastic Anemia Agranulocytosis Study* confirmou a presença de associação entre aplasia e o uso de fenilbutazona, além de outros antiinflamatórios. O risco relativo foi de 12,7 para indometacina, 8,8 para diclofenaco sódico e 8,7 para butazonas. Os salicilatos não tiveram significância estatística. Esse estudo sugeriu que existe um risco aumentado para as drogas que foram administradas em um período prolongado. Não existe um mecanismo fisiopatológico identificado para falência medular induzida pelos antiinflamatórios não esteróides^{4,55,178}.

**QUADRO 5 - DROGAS ASSOCIADAS COM ANEMIA APLÁSTICA NO
“INTERNATIONAL APLASTIC ANEMIA AND AGRANULOCYTOSES STUDY”**

DROGA	ESTIMATIVA DE RISCO ESTRATIFICADO (95%IC)	ESTIMATIVA DO RISCO RELATIVO MULTIVARIADO (95%IC)
ANALGÉSICOS NÃO ESTERÓIDES		
Butazonas	3,7 (1,9 – 7,2)	5,1 (2,5 – 12)
Indometacina	7,1 (3,4 – 15)	8,2 (3,3 – 20)
Piroxicam	9,8 (3,3 – 29)	7,4 (2,1 – 11)
Diclofenaco	4,6 (2,0 – 11)	4,2 (1,6 – 11)
ANTIBIÓTICOS		
Sulfonamidas	2,8 (1,1 – 7,3)	2,2 (0,6 – 7,4)
DROGAS CARDIOVASCULARES		
Furosemide	3 (1,6 – 7,0)	3,5 (1,2 – 8,0)
DROGAS PSICOTRÓPICAS		
Fenotiazidas	3,0 (1,1 – 8,2)	1,6 (0,4 – 7,4)
CORTICOSTERÓIDES		
ALOPURINOL	7,3 (3,0 – 17)	5,9 (1,8 – 19)
OURO	29 (9,7 – 89)	

Adaptado YOUNG, N S; ALTER B P ¹⁷⁸

Quanto aos anti-convulsivantes, uma variedade destes estão associados à Anemia Aplástica, especialmente as hidantoínas e carbamazepina. O início da anemia poderá ocorrer precocemente (como nas primeiras duas semanas) ou mais tardiamente, até trinta meses após o início da terapia. Mais comumente ocorre entre quatro e treze meses, sem relação com idade, sexo ou dose ^{86,177}.

O mecanismo do efeito tóxico dessas drogas ainda não está bem esclarecido. Cinquenta e sete casos fatais foram relatados em associação a quinacrina no pacífico do Sul durante a Segunda Grande Guerra. O risco estimado da droga é baixo. Mas o mecanismo de toxicidade a essa droga ainda não foi esclarecido ^{35,183}.

Quando os componentes de ouro eram utilizados em larga escala para o tratamento de Artrite reumatóide, menos frequentemente Lupus Eritematoso e Tuberculose, a toxicidade medular era encontrada em menos de 5% dos pacientes; das alterações medulares, a Anemia Aplástica era a menos comum. Após a reativação do uso dos sais de ouro na reumatologia, reapareceram os casos de falência medular. No Estudo IAAAS , exposição aos sais de ouro teve a mais elevada taxa de exposição à droga para Anemia Aplástica com risco relativo de 29, um risco excessivo de 23 x 1.000.000 usuários em uma semana. Altas concentrações de sais de ouro inibem a formação de colônias hematopoiéticas “*in vitro*”^{15,40,75}.

Depressão medular está também associada com outros metais pesados como arsênico, bismuto e mercúrio⁵.

Os anti-histamínicos, mais exatamente o cimetidine, têm um risco estimado de citopenias de 2×10^6 , atualmente devido a sua maior utilização, maior deverão ser os casos relatados²⁷.

Outro grupo de fatores causais bem definido responsável pela aplasia medular é o grupo dos vírus, cuja prevalência está aumentada nos países de baixo padrão sócio-econômico. Frequentemente quando se tem uma infecção viral existe uma diminuição transitória dos números de leucócitos e plaquetas; porém, determinados vírus poderão levar a um quadro de falência medular severa e prolongada¹⁸⁵.

Os mecanismos pelos quais eles desencadeiam essas alterações são variados:

Poderá ser por uma citotoxicidade direta. Ex. Parvovírus;

Por uma reação imune. Ex.: Vírus Epstein-Barr;

Por uma inibição de algumas funções celulares. Ex. Vírus da Dengue;

Através de uma atuação nas células acessórias. Ex. Citomegalovírus

Apesar de que na maioria das vezes causar Aplasia Seletiva da Série Vermelha, e não Anemia Aplástica, o Parvovírus é o vírus para o qual se tem um maior entendimento da interação das células hematopoiéticas e o sistema imune^{47,48}.

O Parvovírus é um pequeno vírus DNA, muito contagioso e com um tropismo pela medula óssea. Poderá, em determinadas situações, levar a cinco formas clínicas; a quinta doença, a aplasia transitória, hydrops fetalis, infecção congênita e infecção persistente⁵¹.

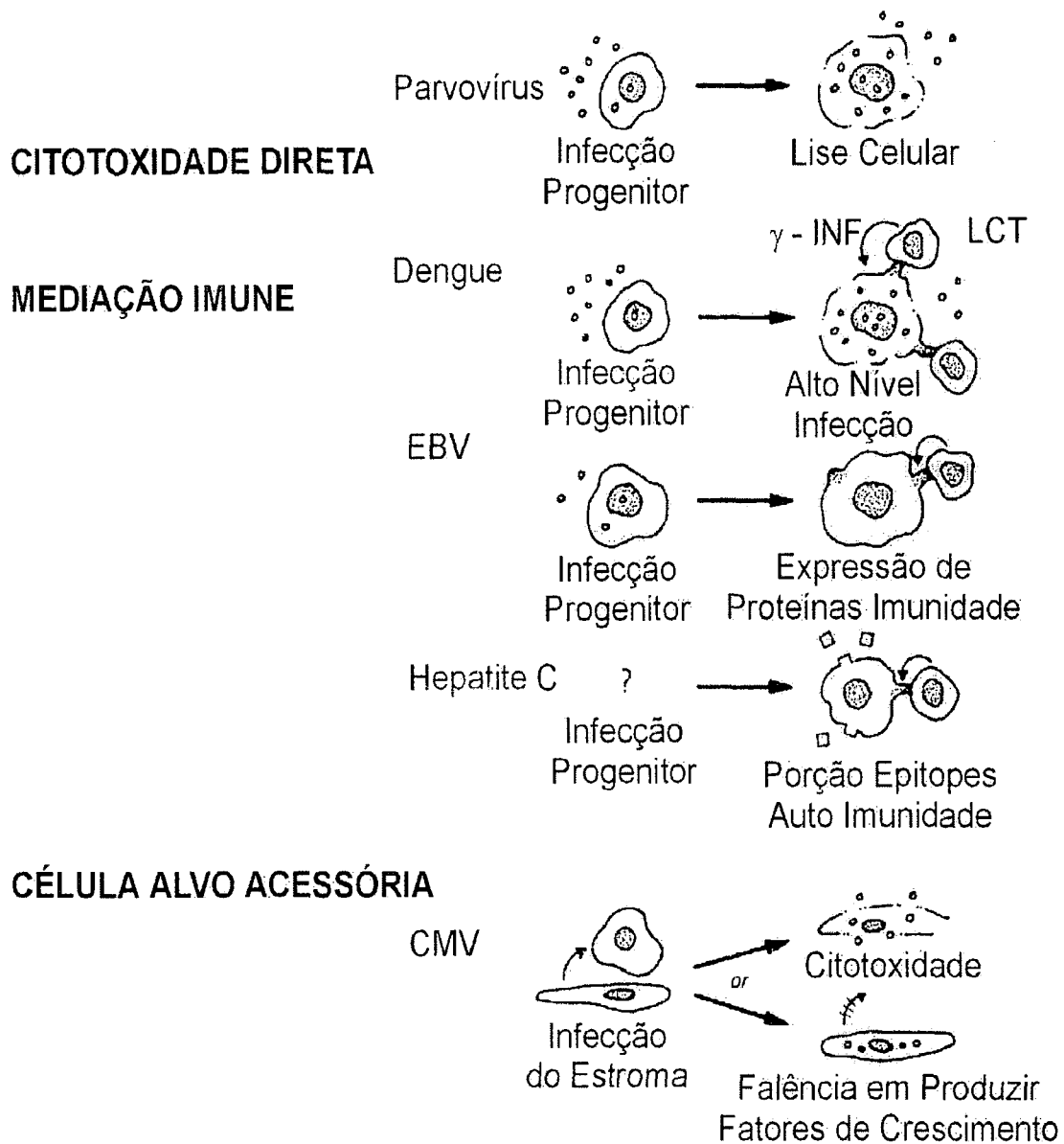
Quando existe um excesso de vírus em comparação aos anticorpos, e por algum motivo existe no organismo uma reação hemolítica, o Parvovírus poderá levar a um quadro de Aplasia Transitória. Essa Aplasia Transitória mais freqüentemente só envolve a série vermelha, mas, em alguns casos poderá ocasionar uma pancitopenia.

Se existe uma persistente infecção, por uma falência de resposta com anticorpos neutralizantes ao vírus, poderá ocorrer uma Aplasia Seletiva da Série Vermelha, que foi documentada em três pacientes com as seguintes doenças: Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (AIDS), Leucemia Linfóide Aguda (LLA) em remissão e em uma imunodeficiência congênita (Síndrome de Nezelof)^{99,100,101}.

O Parvovírus B19 é extraordinariamente trópico para células humanas eritróides. Replicação viral ocorre em alto nível somente em células eritróides da medula óssea (CFU-E). O receptor celular para o vírus é o antígeno P encontrado na superfície das células vermelhas, megacariócitos e células endoteliais. Parvovírus é diretamente citotóxico para essas células^{131,179,185}.

A Aplasia é também uma rara complicação da Hepatite Aguda Viral, acometendo 0,07% dos casos pediátricos e 2% de todas as hepatites não A, não B^{20,21,74,117}. No Oriente essa incidência pode dobrar. Em Taiwan, 24% das crianças com Anemia Aplástica tinham uma história prévia recente de Hepatite⁸¹. Após transplante hepático por falência hepática, 28% dos pacientes poderão apresentar Anemia Aplástica¹⁶⁴. A depressão medular ocorre quando o paciente estiver recuperando da inflamação, cerca de dois meses após o episódio de Hepatite⁹⁷.

FIGURA 6 - MECANISMO DE O VÍRUS INDUZIR A FALÊNCIA MEDULAR

Adaptado, YOUNG, N S: ALTER B P ¹⁸⁵

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

γ INF	- γ Interferon
LCT	- Linfócito citotóxico
CMV	- Citomegalovírus
EBV	- Vírus Epstein-Barr

Zeldis e cols. excluíram a probabilidade de Hepatite A e B em 13 de 16 casos Anemia Aplástica secundária a hepatite ¹⁹⁰. Existem ocasionais descrições de casos envolvendo o vírus da Hepatite A e da Hepatite B, mas sem evidência epidemiológica ^{73,117}. O vírus C foi descoberto no mundo em 1989. Hibbs e cols. coletou os soros de pacientes com aplasia secundária a hepatite viral do Japão, Estados Unidos e Itália e não encontraram nem o vírus C nem os anticorpos. Esses dados levaram a sugerir possivelmente o envolvimento de um outro tipo de vírus ⁷³.

“*In vitro*”, o vírus da hepatite C leva as alterações imunológicas que poderão estar relacionadas à aplasia com a ativação de linfócitos, liberando citocinas como gama interferon (que suprime a hematopoiese) além da Interleucina-2, receptor solúvel para Interleucina-2, linfócitos CD4 e CD8 ¹⁸⁸.

Anemia Aplástica pode ocorrer após a Mononucleose Infecciosa, com pancitopenia ocorrendo usualmente um mês após a infecção aguda e com curso clínico variável. A pancitopenia ocorre em torno de 1% dos casos, mas com taxa de letalidade de 50%. Os dados “*in vitro*” sugerem que o vírus induz os linfócitos a suprimir a hematopoiese ^{7,54,78,138}.

Baranski e cols. encontraram o DNA do vírus na medula óssea de 100% de um total de cinco pacientes com aplasia e história anterior de infecção viral (inclusive a Mononucleose) ⁽⁸⁾. Levy e cols., investigaram quarenta pacientes com aplasia medular, através de pesquisa de DNA do vírus retrospectivamente. O resultado foi positivo encontrando positivo em um paciente. Em contraste não foi encontrado o vírus na medula óssea de doadores ¹⁰².

O *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study* questionou história prévia de infecção de mononucleose tentando estimar o risco da doença levar a Agranulocitose e Anemia Aplástica. Para os pacientes com agranulocitose o risco relativo foi de 6,3. Para os pacientes com Anemia Aplástica três (2%) tinham história de Mononucleose Infecciosa, em comparação a 0,5% dos controles percentual quatro vezes maior. Dos três casos, a doença ocorreu aos três, vinte e dois e trinta anos após remissão. Esses achados sugerem que após a recuperação da mononucleose infecciosa existe uma lesão residual e persistente com aumento do risco de agranulocitose, e provavelmente para Anemia Aplástica, porém os dados são escassos. Apesar de não usar sorologia para identificação viral, existe uma sugestão que a manifestação clínica é importante para manifestação hematológica posterior ¹⁰². Evans e Gutenson observaram dados semelhantes para doença de Hodgkin ⁴².

Assim como o vírus Epstein-Barr, a infecção pelo citomegalovírus é comum e na maioria das vezes benigna. Citomegalovírus infecta fibroblastos de muitos tecidos, e provavelmente a infecção das células do estroma da medula óssea seja a responsável pela falência medular.

Além dessa alteração, existe uma relação inversa CD4/CD8, uma produção de gama interferon e fator de necrose tumoral ^{9,19}.

A hipocelularidade poderá estar presente em mais de 20% da medula óssea dos pacientes com Síndrome de Imuno Deficiência Adquirida, mas não necessariamente estar associada com pancitopenia ⁹¹. A hipocelularidade poderá estar associada às infecções oportunistas ou pelas drogas supressivas. No entanto, as alterações imunológicas encontradas na doença, associadas a um aumento de fator de necrose tumoral ou "*transforming growth factor*" beta levam a inibição da hematopoiese ⁶³. A pancitopenia vem sendo reportada nos pacientes com AIDS, mas Anemia Aplástica tem sido descrita mais raramente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DISTRIBUIÇÃO DE IDADE E SEXO NA ANEMIA APLÁSTICA

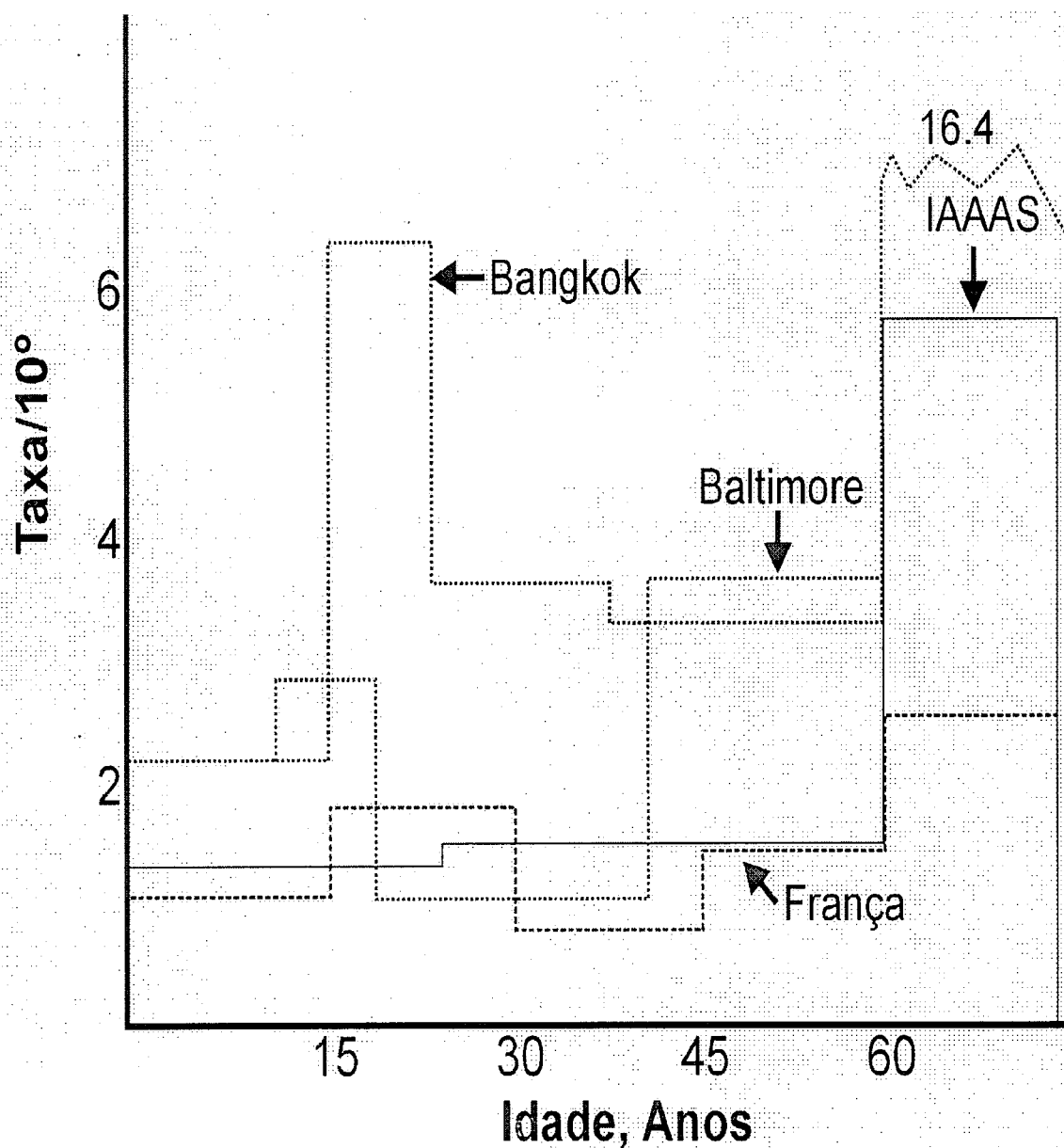
Diversas etiologias citadas anteriormente, assim como a estimação da taxa de incidência da doença em vários países foram determinados por excelentes estudos epidemiológicos populacionais^{14,15,30,78,84,89,114,157,174}. No entanto, esses estudos demonstraram diferenças importantes na distribuição geográfica das características da doença que podem ter uma relação de causalidade com a mesma.

A distribuição por idade é um bom exemplo. Conforme visto pela figura 7, os histogramas demonstram diferenças conforme o local do estudo. Exceto por aquele realizado na cidade de Bangkok, utilizando a metodologia do *International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study*, a doença incide mais em jovens do gênero masculino. O pico de incidência entre as idades de 15 a 24 anos não está presente nos estudos europeus. Analisando-se os dados produzidos pelos dois maiores centros americanos, observam-se dois picos de incidência, sendo o primeiro entre 15-25 anos e o segundo nos pacientes acima de 60. Deve-se levar em consideração que em Seattle o tratamento designado seria o transplante de medula óssea que por suas características seleciona os pacientes mais jovens, fato não ocorrido com o *National Institute of Health* onde a imunossupressão também é oferecida.

Chama também a atenção à alta incidência da doença no Oriente em comparação ao ocidente, conforme já citado anteriormente. No quadro 6 e figura 8 anexa relaciona alguns desses estudos. Apesar da falta de uniformização da metodologia, na cidade de Bangkok, utilizando a metodologia do IAAAS, a incidência da doença foi duas vezes maiores (4 casos/10⁶ na cidade de Bangkok)¹⁸⁴.

A explicação para a variação geográfica da Anemia Aplástica é provavelmente mais ambiental do que genética. Observa-se que os japoneses que residem no Havaí tem a taxa de Anemia Aplástica compatível com a americana. Soldados americanos que ficaram no pacífico durante a Segunda Grande Guerra tiveram uma alta incidência de Anemia Aplástica atribuída ao uso da Quinacrina³⁵. Talvez, exposição às drogas, como cloranfenicol, ou exposição a pesticidas possam estar envolvidas na incidência da doença nos países subdesenvolvidos. Na Tailândia, entretanto, um estudo de caso-controle teve uma associação “borderline” com uso de pesticidas, mas não conseguiu confirmar o uso de Cloranfenicol como fator causal⁸³.

FIGURA 7 - INCIDÊNCIA DA ANEMIA APLÁSTICA POR IDADE RESULTADO DE DIVERSOS INQUÉRITOS EPIDEMIOLÓGICOS



Adaptado, YOUNG, N S: ALTER B P ¹⁴⁶

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

- IAAAS = Dados coletados do "International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study"
- FRANÇA = Dados obtidos pelo Estudo Prospectivo com Metodologia do IAAAS
- BAGKOK = Estudo Prospectivo com Metodologia do IAAAS
- BALTIMORE = Estudo retrospectivo

QUADRO 6 - EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA APLÁSTICA

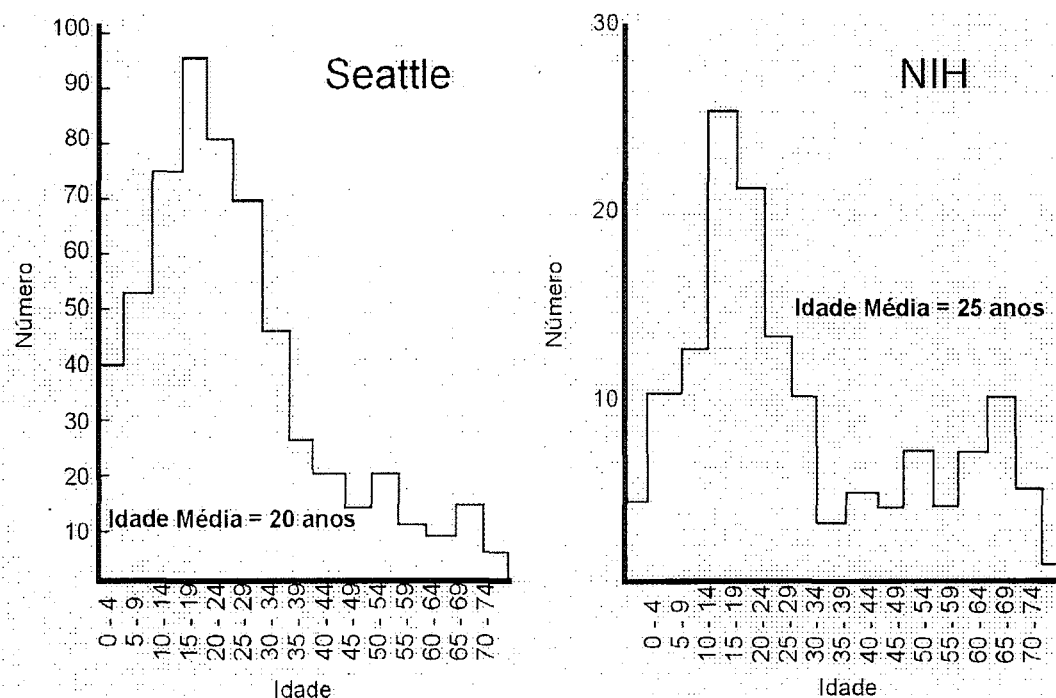
ESTUDO	DATA	MÉTODO		POP/10 ⁶	Nº	INCIDÊNCIA X10 ⁶
Forças Armadas Americanas	1942-1945	R	MO	-----	57	0,4 - 1,8 - 6,6
Califórnia	1960	R	AO	157	91	28,4
Califórnia	1963-1964	AO		2,4	93	5,2
Suécia	1964-1968	R	PM	1,28	13	7,8
Suécia	1973-1977	R	PM	1,3	90	
Israel	1961-1965	R	PM	17,5	93	14
Japão	1970-1973	P	IH	-----	471	7,8
Japão	1971-1978	P	II	11,3	166	13,9
Baltimore	1970-1978	R	PM AO	2,1	118	14,7
Inglaterra	1971-1978	PM		3,25	174	6,1
Carolina do Sul	1970-1981	R	PM AO	3,1	27	6,8
Inglaterra	1985	P	DH	21	49	8,7
Dinamarca	1967-1982	R		1,13	39	2,3
Europa	1980-1984	P		22,3	168	2,2
Buenos Aires	1966-1977	R	PM	0,45	35	2,2
França	1984-1987	P	PM	81,5	250	6
China	1986-1988	CC		17,3	387	1,4
						7,4

Adaptado YOUNG, N S; ALTER, B P ¹⁸⁴

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

R	= Retrospectiva
P	= Prospectiva
MO	= Medula Óssea
PM	= Prontuário Médico
AO	= Atestado Médico
DH	= Diagnóstico do Hematologista
CC	= Coleção de Casos
II	= Inquérito Industrial
DH	= Documento Hospitalar

FIGURA 8 - DISTRIBUIÇÃO DE ANEMIA APLÁSTICA POR IDADE



Adaptado YOUNG, N S; ALTER, B P ¹⁸⁴

SIGNIFICADO DOS SÍMBOLOS

NIH - National Institutes of Health
Imunossupressão é utilizada
SEATTLE - Maior centro de transplante de medula óssea

A distribuição da doença na América Latina é desconhecida. No México, Sanchez-Medal estimou que as admissões hospitalares pela doença são maiores quando comparadas com instituições americanas (1-6 casos/ano nos Estados Unidos e 6-12 casos/ano no México) ¹⁴⁴.

Com relação ao sexo, existe uma predominância do sexo masculino aos estudos realizados na França, Baltimore e na China ^{30,91,127,146}.

Na Tailândia, em Bangkok há uma predominância do sexo masculino, enquanto em Sogkla e no IAAAS do sexo feminino ⁶⁷.

2.2 ANEMIA APLÁSTICA NA CRIANÇA

Poucos são os estudos sobre Anemia Aplástica que focalizem especificamente a faixa etária pediátrica ^{3,29,32,70,98,172}. Destes, um dos maiores foi realizado por Alter que revisou 205 pacientes de faixa etária menor que 20 anos com Anemia Aplástica, sendo que 111 da literatura e 94 do Children's Hospital de Boston. O pico de incidência foi de 3 - 5 anos. A etiologia não foi identificada em mais de 50% dos pacientes. Estima-se que 30% desses casos tratavam-se de uma falência medular constitucional. Não houve diferença com relação ao sexo. Esse estudo foi sujeito a "viés", já que existe uma diminuição de encaminhamento de adolescentes a hospitais pediátricos ³.

Halpérin e cols. revisaram 36 crianças com Anemia Aplástica Severa adquirida em um período de 11 anos com faixa etária menor que 18 anos. A média de idade foi de 7,5 anos. Também não houve diferença em relação ao sexo, a etiologia da doença também só foi reconhecida em dois casos ⁷⁰. Clausen fez uma análise retrospectiva abrangendo os anos de 1967-1982. Nesse período estudou 39 crianças em faixa etária variando 0-14 anos. A incidência da doença no seu estudo foi de 2,2 casos/10⁶. Não houve predominância de nenhum grupo etário. A relação sexo masculino: feminino foi de 2:1; e 16 pacientes não tinham a forma severa da Anemia Aplástica ³².

Na Tailândia, com um estudo retrospectivo, foram analisadas 100 crianças. A idade variou de 3 - 14,5 anos (média 10,3 anos). A relação sexo masculino: feminino foi de 2.3:1 ²⁹.

O pico de incidência da doença é mais precoce nos estudos específicos sobre Anemia Aplástica na criança, quando comparados com os estudos que abrangem todas as faixas etárias. Questiona-se a existência de um "viés" principalmente pela ausência dos pré-adolescentes e adolescentes; ou se há uma inclusão aumentada das formas congênitas como a Anemia de Fanconi. Na verdade, são escassos os estudos que focalizem a faixa etária pediátrica, e por isso, devido à raridade da doença, há uma necessidade de se efetuar protocolos cooperativos que realizem pesquisas bem controladas, a fim de obter melhores informações sobre as características da Anemia Aplástica na infância.

2.3 ANEMIA APLÁSTICA NO BRASIL

Existem no Brasil poucos estudos que poderão de alguma maneira caracterizar a Anemia Aplástica nesse País. A maioria dos trabalhos científicos são representados pelos relatos de casos, não possuindo o objetivo de obter essas informações. Lorand e cols, estudaram 21 pacientes com idade superior a 12 anos encaminhados para o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, e observaram que a intoxicação por pesticidas foi responsabilizada como provável etiologia da aplasia em 43% dos pacientes¹⁰⁷. Na Universidade Federal do Paraná, Pasquini, estudando 108 pacientes transplantados com Anemia Aplástica Severa, teve uma população semelhante aos demais estudos internacionais nas seguintes características: idade, sexo e etiologia. Porém, esse estudo limitou-se à população transplantada e não houve uma padronização da investigação da provável etiologia¹³². Maluf através de um estudo caso-controle, estudou 125 casos de Anemia Aplástica Severa, estima que a incidência anual para o estado do Paraná foi de 2,4 casos/10⁶hab. A idade média foi de 22,7 anos e 56,8% do sexo masculino. Em termos de etiologia, os casos tiveram uma maior relação com a exposição a pesticidas e alguns solventes¹¹¹.

O Brasil possui algumas peculiaridades em termos de substâncias que estão relacionadas com a etiologia da Anemia Aplástica que merecem ser relatadas.

Os pesticidas agrícolas entraram no Brasil a partir de 1955, e seu consumo já era de 16 mil toneladas em 1964 e 101 mil toneladas 10 anos depois. No início dos anos 80 o consumo chegava 3,8Kg/hab, taxa muito maior do que a média mundial que é de 0,5Kg/hab. Observa-se que o trabalhador brasileiro não está preparado para usar essas substâncias. Em primeiro lugar, devido a grande taxa de analfabetismo do homem rural, as instruções contidas na embalagem não atingem seu objetivo. E em segundo lugar devido ao clima tropical, os trabalhadores justificam o não uso dos protetores por ser incômodo³². Outro problema enfrentado é que a maioria dos agrotóxicos utilizados no Brasil, são proibidos nos seus países de origem (Anexo 3). Apesar da legislação atual proibir a licença de produtos que não tem antidotos, os produtos que já haviam sido liberados não foram cassados⁴³.

Assim como os agrotóxicos, uma maior exposição ao Benzeno passou a surgir no processo de industrialização do Brasil. Ainda que desde 1932, já existia uma portaria proibindo o trabalho de mulheres com benzeno, e em 1943 uma regulamentação proibindo o trabalho com benzeno por menores. Só em 1978 foram introduzidos os limites de tolerância no País e em 1982 uma portaria proibiu o uso do benzeno como solvente de outras substâncias industrializadas não permitindo concentrações acima de 1%. O limite de exposição ambiental ao benzeno é de 8ppm, limite que conforme discussão anterior é alto segundo padrão OSHA que é de 1ppm¹²⁷.

Desde a década de 80 existiram alguns casos de doenças hematológicas, aplasia na sua maioria de etiologia desconhecida e que após a investigação se observou que os pacientes eram expostos a altas concentrações de benzeno (níveis variando entre 200-1000ppm)^{39,109,152}. Atualmente, no País, existe uma preocupação com relação ao controle dos trabalhadores expostos, sendo esse objetivo facilitado pela disposição dos mesmos em dois únicos setores: 90% nas indústrias ligadas ao petróleo e em 10% nas siderúrgicas. A partir da portaria de 1982, que proibiu o benzeno de ser utilizado como solvente para produtos industrializados ficou facilitada a fiscalização por restringir a área de vigilância^{66,76}.

Tratando-se de ser, além de uma doença ocupacional, uma preocupação ambiental, a radiação ionizante também deveria ter um maior controle a nível governamental. O Ministério do Trabalho delimita as medidas de tolerância para os profissionais que ficam expostos às mesmas e que são as constantes das normas básicas publicadas no Diário Oficial da União de 13/05/97. Todos profissionais expostos devem utilizar um detector pessoal para a observação da radiação exposta e serem submetidos a exames médicos periódicos. Todo material radioativo deverá ser guardado conforme determinação Ministerial³³. Porém, no Brasil, um fato demonstrou total descontrole do Governo nesse setor. Em 1987 ocorreu o segundo maior acidente nuclear do mundo. Uma cápsula de Césio 137, proveniente de equipamento hospitalar, foi encontrada pela população ocasionando a morte de 4 pessoas. Esse acidente até hoje está sendo investigado, os efeitos dessa radiação a longo prazo ainda não se sabe^{121,130,133,139}.

A falta de controle na produção, tráfico e uso do medicamento é outro fator causal da Anemia Aplástica. A autoprescrição é um hábito comum na população brasileira. Em uma pesquisa realizada em Pernambuco, observou-se que 72,2% da população entrevistada tinham consumido medicamentos por conta própria na semana anterior. Os medicamentos mais utilizados na farmácia doméstica foram: polivitamínicos, o grupo de analgésicos/antitérmicos e os antibióticos⁶⁴.

O uso das medicações é facilitado pela venda livre, sem exigência nas farmácias de receita médica. Esse fato ocorre não só no Brasil como também em inúmeros outros países.

3 OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo caracterizar o perfil da população pediátrica encaminhada com diagnóstico de Anemia Aplástica Severa ao Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná segundo algumas variáveis selecionadas a saber:

- Sexo
- Curva de distribuição de idade
- Etiologia
- Local de habitação
- Nível sócio econômico

4 METODOLOGIA

4.1 UNIVERSO

Todos os pacientes atendidos por Anemia Aplástica Severa pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de 1979-1993, podendo estes ter sido submetidos a transplante de medula óssea, imunossupressão com prednisona e ciclosporina, imunossupressão com ATGAM ou que não foram submetidos a nenhum tratamento.

4.1.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Baseia-se na classificação proposta por Camitta *et al.*^{23,24}. Os dados foram obtidos através de hemograma completo, contagem de plaquetas, reticulócitos e biópsia de medula. Considera-se Anemia Aplástica Severa, pacientes que tenham dois dos itens: contagem de granulócitos <500/ul, contagem de plaquetas <20000/ul, reticulócitos <1% após correção pelo hematócrito, associada a uma medula óssea hipocelular (<30%), em ausência de fibrose, infiltração leucêmica ou células carcinomatosas, com substituição gordurosa das células do tecido hematopoiético.

Houve exclusão da possibilidade de Anemia de Fanconi na maioria dos casos, exceto no grupo de pacientes que não foram submetidos a nenhum tratamento.

4.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que não realizaram os exames determinados pelo critério diagnóstico.

4.2 FONTE

A relação de pacientes do estudo foi obtida através do cadastro informatizado do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para pacientes transplantados, do cadastro cedido pelos coordenadores dos protocolos de imunossupressão, e o restante através do fichário do Serviço Social.

Para todas as famílias encaminhamos uma carta pedindo consentimento e explicando a proposta do estudo, conforme o anexo 1.

4.3 COLETA DE DADOS

Elaborou-se uma ficha para coleta de dados que se encontra no anexo 2. Essa ficha é dividida em três partes: Dados pessoais, etiologia e avaliação sócio-econômica.

As informações referentes aos dados pessoais foram oferecidas pelo próprio Serviço Social da Unidade de Transplante.

O questionário foi aplicado pela pesquisadora através de entrevista pessoal, ou via telefone.

Foram investigadas a etiologia viral (hepatite, mononucleose, dengue e citomegalovírus), drogas (cloranfenicol, sais de ouro, anti-convulsivantes, antimaláricos e antiinflamatórios), pesticidas, benzeno (solventes, cola de sapateiro, tintas e produtos petroquímicos) e radiação ionizante.

A etiologia viral foi implicada nos casos de hepatite, dengue, mononucleose infecciosa e da doença de inclusão citomegálica quando ocorreram até 6 meses do diagnóstico, também só foi valorizado o contato com drogas que ocorreram até 6 meses anteriores ao diagnóstico da doença.

Com relação aos pesticidas agrícolas, aos derivados de benzeno e a radiação ionizante, só foram considerados os eventos nos quais as crianças tiveram uma toxicidade aguda, manipulou e/ou conviveu em uma área com quantidade material por pelo menos 15 dias nos últimos 6 meses.

A avaliação sócio-econômica foi baseada no nível de escolaridade dos pais, além da renda familiar “*per capita*” em salário mínimo “*per capita*” para que pudéssemos manter uma equivalência da renda nos diversos períodos do estudo.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística utilizou uma metodologia descritiva. Para a amostra paramétrica utilizou-se média, desvio padrão e moda.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Foram estudadas 134 crianças atendidas no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com o diagnóstico de Anemia Aplástica Severa desde o ano de 1979 a 1993. Esses pacientes foram agrupados conforme atendimento recebido (Transplante de Medula Óssea, Imunossupressão com ciclosporina e prednisona, Imunossupressão com ATGAM, ou aqueles que mantiveram um contato porém não foram submetidos a um tratamento específico). Do total de 134 pacientes, 79 responderam o questionário contido na ficha clínica (52 entrevistas pessoais e 27 por telefone).

TABELA 1 - TOTAL DOS PACIENTES DO ESTUDO CONFORME TRATAMENTO E RESPOSTA A FICHA CLÍNICA

TRATAMENTO	RESPONDERAM A FICHA	NÃO RESPONDERAM A FICHA	TOTAL	%
Transplante	51	17	68	50,74
Imunossupressão	15	15	30	22,39
Sem Tratamento	13	23	36	26,87
Total	79	55	134	100,0

5.1.1 Sexo e Idade

Essa população é dividida em 64 pacientes do sexo masculino e 70 do sexo feminino, conforme figura 09. Dos 134 pacientes documentados, a idade variou de 2 a 18 anos. O polígono de frequência em relação à idade demonstrou uma distribuição em picos com uma média de $10,89 \pm 4,48$ desvio padrão. A moda foi de 12 anos (vide figura 09 e tabela 2).

FIGURA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO SEXO (n = 134)

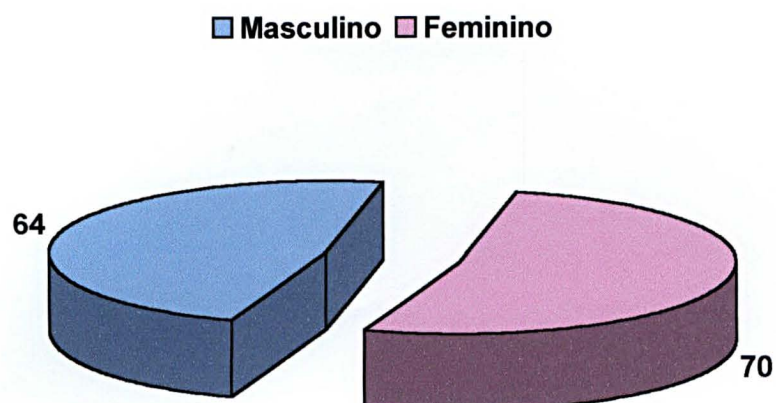
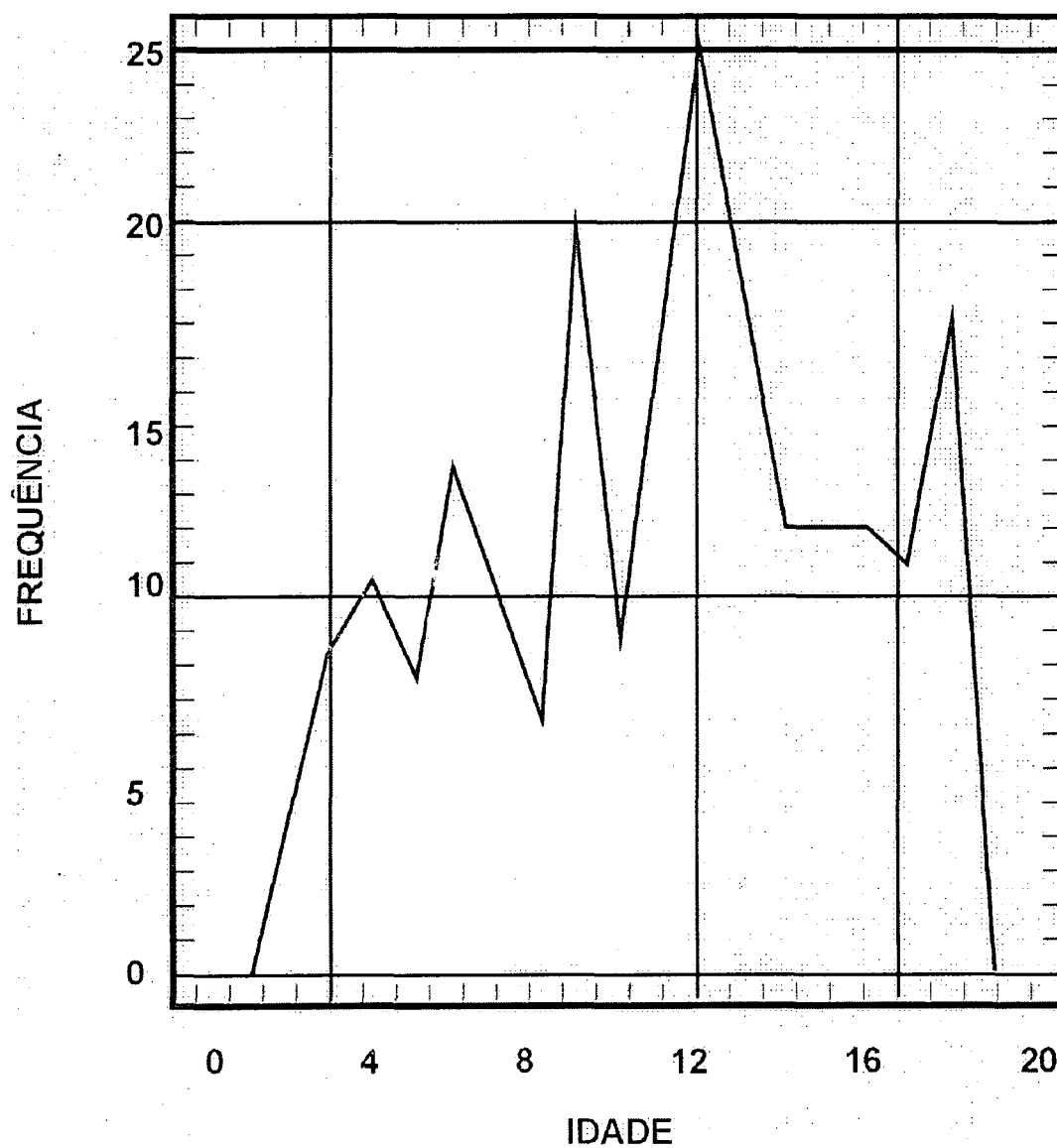


TABELA 2 - IDADE EM ANOS DOS PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA

CLASSE	N	$\bar{X} \pm DP$	MODA	VARIÂNCIA
TMO	68	11.31 ± 4.30	13	2 - 18
CSA + Pred	17	10.33 ± 4.76	06	4 - 18
ATG	13	9.07 ± 9.00	06	2 - 17
Sem tratamento	36	10.72 ± 4.55	12	3 - 18
Total	134	10.89 ± 4.48	12	2 - 18

FIGURA 10 - POLÍGONO DE FREQUÊNCIA DE IDADE



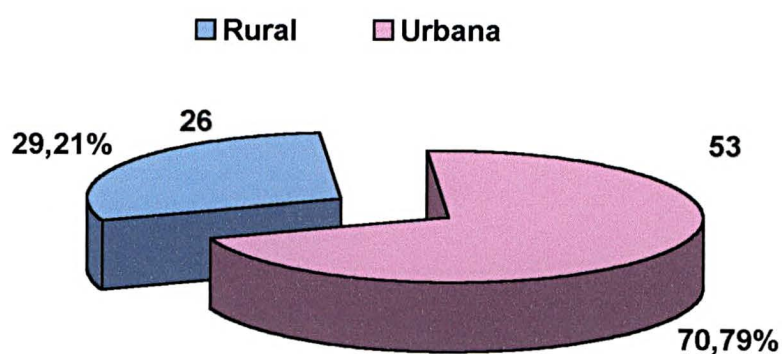
5.1.2 PROCEDÊNCIA

Em termos de procedência, houve uma predominância dos pacientes proveniente da zona urbana região Sul e Sudeste do País, conforme figura 11.

TABELA 3 - PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES ENCAMINHADOS COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA, SEGUNDO ESTADO E REGIÃO DO BRASIL

PROCEDÊNCIA	Nº	%
REGIÃO SUL	76	56,7
Paraná	39	29,1
Rio Grande do Sul	20	14,9
Santa Catarina	17	12,7
REGIÃO SUDESTE	33	24,6
São Paulo	16	11,9
Minas Gerais	16	11,9
Rio de Janeiro	01	0,8
REGIÃO NORTE	03	2,2
Rondônia	03	2,2
REGIÃO NORDESTE	13	9,7
Piauí	01	0,8
Pará	01	0,8
Bahia	05	3,7
Pernambuco	03	2,2
Ceará	02	1,4
Maranhão	01	0,8
REGIÃO CENTRO OESTE	09	6,7
Mato Grosso	02	1,5
Mato Grosso do Sul	03	2,2
Goiás	01	0,8
Distrito Federal	03	2,2
TOTAL	134	100

FIGURA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA CONFORME PROCEDÊNCIA (n = 79)



5.2 SUSPEITAS ETIOLÓGICAS DA ANEMIA APLÁSTICA SEVERA

Dos 134 pacientes, 79 responsáveis responderam o questionário sendo identificado provável agente etiológico em 53% dos casos (Vide tabela 4).

Houve maior dificuldade de contatar os familiares de pacientes que tinha falecidos ou daqueles que não foram submetidos a um tratamento específico.

Os agrotóxicos aparecem em maior frequência isoladamente ou em associação com outros agentes, sendo seguido pelos derivados do Benzeno. Menos frequentemente foram citados os anticonvulsivantes e cloranfenicol (vide tabela 5).

Em termos de etiologia viral, observaram-se dois casos: um de hepatite e outro de mononucleose infecciosa em um paciente que teve exposição a agrotóxicos.

Os agrotóxicos foram citados pelos pacientes provenientes da zona rural, mas também provenientes da zona urbana (conforme a tabela 6).

A grande maioria dos pacientes os quais não conseguimos achar uma suspeita etiológica pertencia à zona urbana.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS QUE IDENTIFICARAM FATORES ETIOLÓGICOS

SUSPEITAS ETIOLOGICAS	Nº DE PACIENTES	%
Com suspeitas etiológicas	42	53
Sem suspeitas etiológicas	23	29
Informação ignorada	14	18
TOTAL	79	100

TABELA 5 - SUSPEITAS ETIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA DO TOTAL DE 79 PACIENTES

SUSPEITAS ETIOLÓGICAS	NÚMERO DE PACIENTES	% DO TOTAL DE PACIENTES
Pesticidas Agrícolas	33	42
Derivados de Benzeno	11	14
Cloranfenicol	05	6
Anticonvulsivante	01	1
Mononucleose infecciosa	01	1
Hepatite	01	1

* 10 pacientes tiveram suspeitas etiológicas combinadas

TABELA 6 - RELAÇÃO DAS SUSPEITAS ETIOLÓGICAS DA ANEMIA APLÁSTICA SEVERA COM A ZONA DE HABITAÇÃO

ZONA	AGROT.	AGROT. + BENZENO	AGROT. OUTRAS ETIOLOGIAS	OUTROS	INDET.	TOTAL
Urbana	07	03	03	08	32	53
Rural	16	02	02	01	05	26
TOTAL	23	05	05	09	37	79

5.3 AVALIAÇÃO DO NÍVEL SÓCIO ECONÔMICO

A avaliação do nível sócio-econômico restringiu-se a escolaridade dos pais e renda familiar através do salário mínimo “*per capita*”. A ficha clínica possui outros dados como profissão dos pais, tipo de habitação, presença de saneamento básico e energia elétrica, quantidade de cômodos por pessoa, presença de empregados ou mesmo a presença de determinados eletrodomésticos (dados similares obtidos pelas fichas do IBGE e do Instituto GALLUP)⁵⁴. Porém, a dificuldade no controle desses dados, associada a uma uniformização de diversos estudos na área da saúde em colocar a renda familiar e a escolaridade dos pais como principais indicadores sociais, fez com que a análise fosse restrita a esses dois indicadores^{103,106,120,122}.

Avaliando a escolaridade materna dos 79 pacientes dos quais obteve-se a informação, 13,9% das mães eram analfabetas e 70,5% não tinham o primeiro grau completo (somatório de analfabetos + primeiro grau incompleto). Dados semelhantes são obtidos quando avaliamos a escolaridade paterna (vide tabelas 7,8).

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE MATERNA NA POPULAÇÃO ESTUDADA (n = 79)

NÍVEL DE ESCOLARIDADE	Nº	%
Analfabeto	11	13,9
Primeiro Grau Incompleto	45	57,0
Primeiro Grau	11	13,9
Segundo Grau	05	6,3
Terceiro Grau	07	8,9
TOTAL	79	100

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DA ESCOLARIDADE PATERNA NA POPULAÇÃO ESTUDADA (n = 79)

NÍVEL DE ESCOLARIDADE	Nº	%
Analfabeto	9	11,4
Primeiro Grau Incompleto	44	55,7
Primeiro Grau	14	17,7
Segundo Grau	10	12,7
Terceiro Grau	02	2,5
TOTAL	79	100

Em termos de renda familiar, foi feito um corte na renda inferior a 1 salário mínimo “*per capita*”. Este corte foi baseado nas informações obtidas pelo DIEESE que considera este o nível mínimo de renda compatível com as necessidades básicas de uma família brasileira ³⁶, evidencia-se que quase 85% da população pertenciam ao grupo que recebia menos que 1 salário mínimo “*per capita*” e, que em apenas um caso, a renda familiar consistia em quatro salários mínimos “*per capita*”. (vide tabela 9). Observa-se que a renda familiar de todos os pacientes transplantados e que faleceram foi menor que 1 salário mínimo “*per capita*” conforme tabela 10.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DA RENDA FAMILIAR EM SALÁRIO MÍNIMO “PER CAPITA” NA POPULAÇÃO ESTUDADA (n = 79)

RENDA FAMILIAR	Nº	%
< 1 Salário Mínimo / Capita	66	83,5
≥ 1 Salário Mínimo / Capita	13	16,5
TOTAL	79	100

TABELA 10 - RELAÇÃO DA RENDA FAMILIAR E MORTALIDADE NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS (n = 51)

RENDA FAMILIAR	TRANSPLANTADO Pacientes Vivos	TRANSPLANTADO Pacientes que faleceram	TOTAL
	Nº	Nº	Nº
< 1 Salário Mínimo / Capita	33	09	42
≥ 1 Salário Mínimo / Capita	09	00	09
TOTAL	42	09	51

5.4 OUTRAS INFORMAÇÕES

Apesar de não ser objetivo principal do estudo, avaliar as dificuldades encontradas pelos pacientes para obterem um tratamento específico, constatou-se que dos 36 pacientes que contataram com o serviço, porém não realizaram tratamento específico, 25 fizeram o exame de histocompatibilidade HLA, sendo que a maioria no período máximo de 14 dias (vide tabela 11 e 12). Observa-se que, existe um rápido atendimento oferecido ao paciente com Anemia Aplástica Severa pelo serviço de referência.

TABELA 11 - RELAÇÃO DOS PACIENTES QUE ENTRARAM EM CONTATO COM O SERVIÇO E REALIZARAM O EXAME DE HLA (n = 36)

HLA	Nº
SEM HLA	11
COM HLA	25
TOTAL	36

TABELA 12 - TEMPO PARA REALIZAÇÃO DO HLA (EM DIAS) NOS PACIENTES QUE ENTRARAM EM CONTATO E NÃO FIZERAM TRATAMENTO ESPECÍFICO

TEMPO (em dias)	Nº
0 - 10 Dias	14
11 - 20 Dias	08
21 - 30 Dias	02
> 30 Dias	01
SOMATÓRIA	25

Dos pacientes que realizaram HLA e não obtiveram um tratamento específico, a maioria pertencia à região sul do país, possivelmente porque a maioria dos pacientes que procuram o serviço também pertença a essa região (conforme tabela 13).

TABELA 13 - PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES QUE REALIZARAM HLA E NÃO FIZERAM TRATAMENTO ESPECÍFICO (n = 25)

LOCAL	Nº
Região Sul	13
Região Sudeste	08
Região Nordeste	02
Região Centro Oeste	01
Região Norte	01
TOTAL	25

6 DISCUSSÃO

É sempre importante descrever características de grupos de pacientes com Anemia Aplástica Severa para o entedimento da fisiopatologia da doença. Na infância, esta descrição torna-se mais importante, devido a escassez de informações da doença nesta faixa etária.

Algumas variáveis são bem analisadas na literatura como sexo, idade e etiologia. Porém, citações como procedência do paciente (zona urbana ou rural) ou mesma situação sócio-econômica da família são menos comumente encontradas. Devido à raridade dessa doença e devido à falta de informações no nosso meio, existe uma preocupação atual em avaliar melhor esses dados principalmente no nosso país¹¹¹.

Com relação à idade, é interessante comentar que apesar da Anemia Aplástica ser considerada uma doença de jovens, nos estudos que incluem a faixa etária adulta, existe uma curva bimodal, sendo o primeiro pico entre 15-24 anos e o segundo, acima dos 60 anos¹⁸⁴. Essa curva parece refletir algumas variáveis como: idade em que os pacientes entraram em contato com agentes mielotóxicos, período de formação do sistema imune e alterações genéticas. Estudos demonstram que quanto mais jovem o indivíduo entrar em contato com agentes mielotóxicos, mais intensa será a sua resposta imunológica, resultando em um quadro de aplasia medular^{125,126,138,179,186}. Já nas Anemias Aplásticas Constitucionais, por ser um defeito intrínseco, o quadro clínico se manifesta na grande maioria dos casos na faixa etária pediátrica⁴.

Neste estudo, houve uma maior frequência de crianças com a idade de 12 anos. A média foi de 10,89 +/- 4,48 anos. A exclusão de Anemia Aplástica Constitucional foi realizada na maioria dos casos, mas não necessariamente em todos. Dados semelhantes foram encontrados em um estudo com 100 crianças na Tailândia²⁹. No entanto, outros estudos pediátricos não obtiveram mesmos resultados. Alter analisando 205 crianças de 0-20 anos teve um pico de incidência entre 3-5 anos³. Justifica-se esse número possivelmente por existir uma quantidade de crianças com anemia aplástica constitucional. Clausen estudou na Dinamarca 39 crianças com a idade inferior a 14 anos, excluiu a possibilidade de anemia aplástica constitucional em todas as crianças e não encontrou predominância da doença em qualquer faixa etária²².

Presume-se que não exista diferença na suscetibilidade de desenvolver a doença com relação ao sexo. Na maioria dos estudos epidemiológicos, existe uma predominância do sexo masculino^{30,91,127,146}. Em Bangkok e Khonkean houve uma incidência maior em homens, sendo que em Songkla em mulheres⁶⁷. No IAAAS houve leve predominância do sexo feminino. Neste estudo também houve leve predominância do sexo feminino. Provavelmente o risco de exposição aos diversos agentes mielotóxicos determinem a variação dos resultados nos diversos inquéritos epidemiológicos^{7,72,92,174}.

Com relação à procedência, a maioria das crianças veio da zona urbana da região sul do país. Provavelmente seja a população com maior facilidade de entrar em contato com o serviço de referência. Porém, por se tratar de um estudo pediátrico, não foi incluído o tipo de ocupação do paciente. Observa-se que muitas das crianças que procederam da zona urbana conviviam em ambientes de atividades agrícolas e por isso contato com agrotóxicos apareceu no questionário em 33 dos 79 pacientes. A responsabilidade dos agrotóxicos como agente causador da Anemia Aplástica é muito discutida. Timeny e Fleming chamam atenção para o fato que a maioria dos estudos sobre a etiologia da doença não abordam o uso de pesticidas⁴⁴. Estudos “*in vitro*” demonstram que organofosfatos causam depressão da célula progenitora hematopoiética da medula óssea humana⁶². Outro fato é que as maiores das pesticidas são utilizadas misturadas a solventes, que sabidamente também causam diminuição das células progenitoras hematopoiéticas^{6,16}. Gallager encontrou aumento da mortalidade proporcional por anemia aplástica em trabalhadores rurais no mesmo período que houve aumento do uso de pesticidas⁶¹. No Brasil, Lorand, Souza e Costa publicaram um relato de quatro trabalhadores rurais que desenvolvem anemia aplástica após toxicidade aguda a essas drogas¹⁰⁸. No entanto, o resultado de diversos estudos ainda é controverso. Wang e Grufferman não encontraram diferenças entre pacientes com ocupações que estão mais expostas aos agrotóxicos¹⁷¹. O Grupo Cooperativo Francês para o estudo epidemiológico da Anemia Aplástica demonstrou um aumento “borderline”, mas não significativo da Anemia Aplástica em pacientes expostos a pesticidas⁵⁶. No IAAAS foi encontrado um risco relativo 3,7 associada à exposição ocupacional a pesticidas em geral⁸⁹. No Brasil, um estudo prospectivo, caso-controle realizado no estado do Paraná, demonstrou como fator de risco para Anemia Aplástica uso de pesticida de uso doméstico do grupo misto associado a organofosforado¹¹¹. Issaragrisil e cols. publicaram dados de estudo caso-controle realizado na Tailândia onde não foi demonstrada a relação do uso de pesticida agrícola e Anemia Aplástica⁸³. Estudos posteriores, com aumento da amostra estudada, correlacionou à exposição de pesticidas de uso agrícola com Anemia Aplástica (relatório da Tailândia, março de 1995, dados não publicados)⁸⁵.

Os novos achados já demonstram uma relação significativa com exposição ocupacional a organofosforados e Anemia Aplástica (relatório da Tailândia, abril de 2000, dados não publicados)⁸⁵. Todas essas observações demonstram a importância do relato dos resultados obtidos, porém também a dificuldade da análise dos mesmos.

O benzeno tem o efeito mielotóxico melhor documentado em modelos animais, quanto em humanos^{2,77,119,152,183}. No Brasil existem três polos petroquímicos que manipulam diretamente estas substâncias, várias destiladoras de álcool e indústrias que misturam solventes (indústrias gráficas, colas, couros, calçados e tintas). Existe também uma falta de controle ambiental, ou seja, uma falta de controle na comercialização e manipulação destas substâncias¹²⁷. No nosso estudo, tivemos 11 casos de familiares que relataram a exposição aos derivados de benzeno como fator causal, e este foi o segundo fator causal mais citado.

Por se tratar de um estudo pediátrico, a presença dos pesticidas agrícolas e derivados de benzeno como agentes mais citados como prováveis responsáveis pela etiologia da anemia aplástica demonstram uma exposição indevida dessas crianças a essas substâncias, seja pela exploração da mão de obra infantil, seja pela imprudência no armazenamento e manipulação desses produtos.

Outros agentes estão implicados na etiologia da falência medular, porém estando ocasionalmente associado à Anemia Aplástica, um exemplo dessa afirmação é o cloranfenicol. Na década de 50, o cloranfenicol foi a droga que estava mais relacionada com pancitopenia nos Estados Unidos. Na década de 60 houve uma redução de sua utilização, porém não houve uma redução da incidência da Anemia Aplástica na região⁶⁷. Nesse estudo, de 79 crianças, houve relato de uso da droga em 5 pacientes (6%), taxa esperada para dados obtidos após a década de 60^{67,146}. Das outras drogas interrogadas, tivemos um relato de anti-convulsivante (Depakene). Outras drogas como antiinflamatórios não esteróides, sulfas, antimaláricos ou sais de ouro foram interrogados, mas não relatados.

Deve-se ter uma visão crítica do trabalho, já que o questionário foi obtido muito tempo depois do início da doença, podendo a família ter esquecido dos fatos que antecederam a aplasia (viés de memória).

Agentes infecciosos fazem parte de um grupo de fatores etiológicos que sabidamente estão relacionadas com a falência medular. Alguns vírus, através de modelos em animais e estudos “*in vitro*”, tem seu mecanismo fisiopatológico mais conhecido^{185,190}

No caso da hepatite, na maioria das vezes, ela é não A, não B e não G. Estudos epidemiológicos demonstram uma relação pelo vírus da hepatite A no passado e anemia aplástica. Porém, nesse caso, essa relação poderá decorrer da propagação de um vírus entérico que está diretamente relacionado a outros fatores. História pregressa de hepatite teve um significativo risco em estudos caso-controle nos Estados Unidos e Bangkok^{81,190}. A falência medular ocorre quando começa a recuperação da doença em torno de dois meses do seu início. Normalmente são jovens e do sexo masculino²⁰.

Em nosso questionário tivemos uma criança de 13 anos, do sexo masculino, proveniente do estado do Paraná, com história prévia de hepatite nos últimos seis meses. Nesse caso não houve comprovação sorológica. Essa citação correspondeu a 1% do total da população estudada.

Tivemos também um caso de mononucleose infecciosa. A Anemia Aplástica pode ocorrer em menos de 1% após um quadro agudo de mononucleose⁴. O mecanismo fisiopatológico parece estar relacionado às alterações imunológicas e não a uma atuação direta pelo vírus nas células progenitoras⁸. Estudos demonstram que a história anterior de um quadro sugestivo de mononucleose infecciosa tem maior relação com agranulocitose do que falência medular¹⁰².

Em termos etiológicos, exceto pelos agrotóxicos, os dados obtidos nesta investigação foram semelhantes ao da literatura. Esse estudo não teve como objetivo principal obter a etiologia da anemia aplástica na infância. Para isso deveria ter-se elaborado um estudo caso-controle, com uma amostra representativa da população infantil brasileira; e talvez, acrescentando alguns dados laboratoriais. No entanto, é importante salientar que o perfil da população encontrada nesse estudo faz parte de uma amostra representativa de pacientes pediátricos com Anemia Aplástica Severa no Brasil, atendida em um único centro hematológico de referência.

Em termos sócio-econômicos, analisou-se dois indicadores sociais importantes que foram nível de escolaridade da mãe e renda familiar “*per capita*”. Optou-se por esses indicadores, pois, após revisão de literatura, identificou-se um consenso quanto à fidedignidade deste indicador, e, que a inclusão de outras variáveis poderia dificultar o estudo comparativo^{103,106,120}. Observou-se, nos dados coletados, que 13,9% das mães eram analfabetas e que não houve diferença de escolaridade do pai e da mãe. No entanto, 85% das famílias têm renda familiar “*per capita*” inferior a 1 salário mínimo “*per capita*”.

Segundo o DIEESE (Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Sócio Econômicos) a renda familiar menor que 1 salário mínimo “*per capita*” caracteriza o nível mínimo de renda compatível com as necessidades básicas de uma família brasileira³⁶.

Confrontando os dados dessa pesquisa com os dados obtidos pela PNAD (Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio) de 1990, existe uma diferença muito grande desses dois grupos no que se refere à renda familiar. Em 1990, 22,5% das famílias tinham no Brasil a renda familiar menor que 1 salário mínimo “*per capita*”, em comparação aos 85% deste estudo⁴⁷⁻⁶⁰. Apesar destes dados não poderem ser estatisticamente comparáveis, são muitos sugestivos.

A escolaridade materna é um indicador que está diretamente relacionado à assistência recebida pela criança. É sabido que quanto menor nível de escolaridade materna, há uma tendência a essa criança ter uma pior atenção, podendo assim ser mais exposta aos agentes mielotóxicos. No entanto, dados obtidos com a PNAD em 1990 (17,7% das mulheres em idade fértil eram analfabetas), não são muito diferentes dos dados obtidos nessa pesquisa⁵²⁻⁵⁴.

Esses resultados são relevantes na medida que o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná é o maior serviço de transplante de medula óssea do Brasil, atendendo a população de todo o país e de todos os níveis econômicos.

Recentemente, Issagrisil, utilizando também renda familiar com parâmetro, demonstrou na Tailândia uma associação significativa entre baixo nível sócio econômico e anemia aplástica⁷⁹. Esses dados poderiam explicar a alta incidência da doença no oriente, e, talvez refletir alguns fatores causais correlacionados como alguma virose de veiculação hídrica. No entanto, no relatório elaborado em abril de 1999 (dados não publicados)⁸⁵, quando passaram incluir também os controles de baixa renda, da área rural, essa associação desapareceu. Dados também reproduzidos no Brasil¹¹¹.

O delineamento deste inquérito incluiu todos os pacientes que tiveram diagnóstico de Anemia Aplástica Severa e que foram atendidas pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A realização de um estudo pediátrico possibilitou a inclusão dos pacientes que faleceram antes de receber um tratamento específico, já que são os responsáveis pelas crianças que responderam o questionário. Porém, temos que salientar que este foi o grupo que tivemos maior dificuldade de obter informações, já que com o falecimento da criança, os familiares se desvincularam do serviço especializado, tornando-se mais difícil a localização dessas famílias. É interessante ressaltar, que todos os pacientes que faleceram após a realização do transplante de medula óssea viviam com renda familiar “*per capita*” inferior a 1 salário mínimo. A maior dificuldade no encaminhamento destes pacientes, ocasionando um risco aumentado de infecção e politransfusão, poderá ser fatores relacionados a uma pior evolução no transplante de medula óssea, e também estar correlacionado com o nível sócio econômico.

Dos pacientes que entraram em contacto com o serviço para a realização de transplante de medula óssea devido a Anemia Aplástica Severa, 8% destes faleceram antes de realizar o exame de HLA. E, quando esse foi realizado, este ocorreu nos primeiros 10 dias em 56% dos casos. Estes números demonstram que apesar da Anemia Aplástica ser uma doença grave, a maioria dos pacientes foram atendidos pelo serviço, com realização de exames nos primeiros dias após o contato.

Devido à raridade da doença, existe uma dificuldade de realizar inquéritos que caracterizem clinicamente a Anemia Aplástica Severa. Este não foi um estudo populacional. Na verdade, identificou-se algumas evidências de um grupo de pacientes pediátricos que foram encaminhados para o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com Anemia Aplástica Severa, no que diz respeito a etiologia e outras características clínicas. No entanto, torna-se urgente um estudo pediátrico, caso-controle, incluindo pacientes com a doença, de todas as regiões, para que esses dados possam ser estendidos para todo o País.

7 CONCLUSÕES

- ◇ A idade mais frequente na população estudada foi de 12 anos, sendo que a média foi de 10,89 anos +/- 4,48 anos.
- ◇ Houve leve predominância do sexo feminino.
- ◇ Dos familiares que responderam o questionário, houve uma predominância dos pacientes procedentes da zona urbana da região sul do país.
- ◇ Em termos de suspeitas etiológicas, o fator interrogado mais referido foi o agrotóxico, seguido dos derivados de benzeno. Outros menos frequentemente citados foram o depakene, cloranfenicol, hepatite e mononucleose infecciosa.
- ◇ O analfabetismo foi encontrado em 13,9% das mães dos pacientes com Anemia Aplástica Severa.
- ◇ Na nossa população, 85% dos pacientes tinham renda familiar menor que um salário mínimo “*per capita*”.
- ◇ No grupo de pacientes que foram atendidos pelo serviço, mas que não conseguiram fazer um tratamento específico, o exame de HLA foi realizado na maioria dos casos e nos primeiros 10 dias de encaminhamento.

8 ANEXOS

ANEXO 1 - COMUNICADO A FAMÍLIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ HOSPITAL DE CLÍNICAS

Curitiba, 28 de abril de 1994

Estamos fazendo um cadastramento daqueles pacientes que foram encaminhados ao Serviço de Transplante de Medula Óssea por Anemia Aplástica Severa na faixa etária menor que 18 anos.

Gostaríamos de sua permissão, para coleta desses dados, e se for positiva, que entrem em contato conosco o mais rápido possível, pois necessitamos desses dados com certa urgência. Liguem a cobrar para o telefone (9-041)262-6665.

Atenciosamente,

Dr^a Teresa Cristina Cardoso

ANEXO 2 - RELAÇÃO DOS CASOS DE ANEMIA APLÁSTICA COM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS

TIPO QUÍMICO	CASOS: SEXO, IDADE	CIRCUNSTÂNCIA	LATÊNCIA	REFERÊNCIA
1. Hidrocarbonos Clorinados				
1.1 Ddt				
Ddt	Masculino, 10 Feminino, 72 Feminino, 63 Feminino, 13	Ocupacional		Romero Garcia E Gutierrez Huerta, 1968
Ddt	Masculino, 30	Ocupacional	1 Semana	Ama Conselho De Farmácia E Química – 1951
Ddt	5/20 Crianças (Todos < 13 Anos)	Residencial		Vizcalno Murray <i>Et al.</i> , 1973
Ddt	35 Homens	Ocupacional	> 5 Anos	Laws <i>Et al.</i> , 1967
1.2 Lindano				
Lindano	Masculino, 14	Tratamento Escabiose	< 6 Semanas	Berey <i>Et Al</i> , 1987
Lindano	Masculino, 52	Ingestão de Peixe? Ocupacional	20 Anos	Albahary, 1957 Hamilton <i>Et Al</i> , 1978
Lindano	Masculino, 12	Tratamento	2-3 Meses	Rugman, 1990
Lindano	Feminino, 39	Contato Cachorro Contaminado	2 Anos	Woodliff, 1966
Lindano	Masculino, 66 Masculino, 58 Masculino, 49 Masculino, 28 Masculino, 38 Masculino, 66	Ocupacional	1 Mês 2 Meses 10 Anos 2 Anos 4 Anos	Stieglitz <i>Et Al</i> , 1967
Lindano	Masculino, 66 Masculino, 58 Feminino, 47 Masculino, 28 Masculino, 36 Masculino, 66	Ocupacional Contato Ambiental		Stieglitz <i>Et Al</i> , 1967
Lindano	Masculino, 12			Wilkinson, 1988
Lindano	Masculino, 58 Masculino, 45 Feminino, 30	Ocupacional	Vários Meses	Marchand, 1955
Lindano	Masculino, 2	Contato Cachorro Contaminado	3 meses	Vodopick, 1975
Lindano	Masculino, 26	Contato planta Contaminada	6 meses	Rugman, 1990
Lindano	Feminino, 34 Feminino, 70		6 meses 12 meses	Schmid <i>et al</i> , 1963

TIPO QUÍMICO	CASOS: SEXO, IDADE	CIRCUNSTÂNCIA	LATÊNCIA	REFERÊNCIA
Lindano	Feminino, 43	Ingestão		Sunder <i>et al</i> , 1988
Lindano	Feminino, 12 Masculino, 78 Feminino, 53		1 mês 6 meses 0,5 mês	Lorand <i>et al</i> , 1983
Lindano	Masculino, 9	Escabícida	6 dias	Fagan, 1981
Lindano	6 casos	Vaporização	2 anos 3 meses	Loge, 1965
Lindano	Feminino, 8 Masculino, 52	Vaporização	9 dias - 2 anos	West, 1967
Lindano	10/35			IARC, 1979
Lindano	Masculino, 2,5	Vaporização	2,5 anos	Morgan, 1980
Lindano	7 casos			Erslev, 1964
Lindano	79 casos	Residencial		Danopoulos, 1953
Lindano	79 casos	Ocupacional, Residencial		Samuels Imilby, 1971
1.3 heptaclor/Clordane				
Clordane	Masculino	Ambiental		AMA, 1955
Clordane	Masculino, 56	Ocupacional	4 meses	Furie Itrubowitz, 1976
Clordane	50 casos			Wallersteun <i>et al</i> , 1969
Clordane e heptaclor	Masculino, 37 Feminino, 41	Residencial	1 mês 3 meses	Epstein e Ozonoff, 1987
Clordane	5 casos			Huguley, 1961
Clordane	4 casos			Erslev, 1964
Clordane	Masculino, 68	Residencial	3 anos	Infante <i>et al</i> , 1978
Clordane e heptaclor	1.403 casos masculinos	Ocupacional	30 anos	Wang e MacMahon, 1979
1.4 outros				
Thiram	Masculino, 28	Ocupacional	Vários meses	Duell e Morton, 1987
Toxaphene	86 casos			Smick <i>et al</i> , 1964
1.5 misturas				
Lindano+ddt	Masculino, 34 Masculino, 38			McFarland, 1961
Hidrocarbonos clorinados	Masculino, 34	Ocupacional	5 anos	Muirhead <i>et al</i> , 1959
Organo clorados, lindano	7/101 casos	Ocupacional		Williams e Lynch, 1973
Metoxclor	Masculino, 49	Ocupacional	Vários meses	Ziem, 1982

TIPO QUÍMICO	CASOS: SEXO, IDADE	CIRCUNSTÂNCIA	LATÊNCIA	REFERÊNCIA
Organo clorinados	Feminino, 17 Masculino, 42	Acidente ocupacional	1 mês	Lorand <i>et al</i> , 1978
Clordano e lindano	Masculino, 16	Vaporização	2 anos	Gewin, 1959
Clordano e carbamato	Masculino, 15	Ocupacional	6 meses	Infante <i>et al</i> , 1978
Lindano, clordano	4 casos	Ambiental		Williams, 1973
Lindano e clorofenotano	Feminino, 30 Masculino, 58	Ocupacional	4 meses	Conley, 1953
Dieldrin, malathion, ddt	Masculino, 53	Ocupacional	2 meses	Hayes, 1966
Clordano, toxafene	Feminino, 40	Ocupacional		AMA, 1955
Clordano, diazanon	Masculino, 28	Ocupacional	6 meses	Infante <i>et al</i> , 1978
Organoclorino	Feminino, 17		3 meses	Lorand <i>et al</i> , 1983
Organoclorino	Masculino, 60 casos	Ocupacional		Wang e Grufferman, 1981
Ddt, clordano e lindano	Masculino, 16	Ocupacional	5 meses	Mendelhoff, 1955
Clordano, dieldrin	1 caso	Ocupacional		Muirhead, 1959
Ddt, clordano e lindano	4 casos Masculino	Ocupacional	1 mês	Williams, 1973
Ddt e lindano	Masculino, 31	Ambiental	1 mês	Woodliff, 1966
Ddt e lindano	Masculino, 59	Ocupacional	1 semana	Friberg e Martensson, 1953
Ddt e piretrin	Masculino, 22	Ocupacional	10 dias	Wright <i>et al</i> , 1946
Ddvp, dieldrin	Feminino, 10	Residencial	10 dias	Kulis, 1965
Ddt e lindano	Masculino, 13		2 anos	Sanchez – Medal <i>et al</i> , 1963
Clordano e agentes não especificados	12 casos			Ama, 1962
2. Organo fosfatos e carbamatos				
Organo fosfatos	Masculino, 42 Feminino, 80 Masculino, 51		6 meses 1 mês 6 meses	Lorand <i>et al</i> , 1983
Organo fósforos e carbamatos	Masculino, 42		3-4 meses	Zaninovic, 1977
Dipitrex	Masculino, 42		1 semana	Lorand <i>et al</i> , 1978
Misturas - zineb, ziram, malathion	Feminino, 14	Ocupacional	6 meses	Jenkiyn <i>et al</i> , 1978
Organo fosfatos e inseticidas				Navarrete <i>et al</i> , 1983
Organo fosfatos	Masculino, 4 Feminino, 2 Feminino, 7 Feminino, 12 Feminino, 11 Masculino, 3 Feminino, 11	Residencial	1 semana 16 semanas 5 semanas 2 semanas 1,5 semanas 28 semanas 16 semanas	Reeves <i>et al</i> , 1981

TIPO QUÍMICO	CASOS: SEXO, IDADE	CIRCUNSTÂNCIA	LATÊNCIA	REFERÊNCIA
Organo fosfatos	17/42 crianças	Exposição agrotóxica	10/17 6 meses	Riyat <i>et al</i> , 1990
Piretrins	Masculino, 60	Ocupacional	7 anos	Kulis, 1965
3. Pcp				
Pcp	Masculino, 28	Ocupacional	Vários meses	Rugman, 1990
Pcp	Masculino, 47		1,5 anos	Schmid <i>et al</i> , 1963
Pcp	Masculino, 24	Ocupacional	2 anos	Louwagie <i>et al</i> , 1978
Pcp	Masculino, 21 Masculino, 24 Masculino, 47 Masculino, 27 Masculino, 21 Masculino, 73	Ocupacional Ocupacional Ocupacional Ocupacional Residencial Residencial	1 ano 2 anos 2 anos 8 meses 1 mês 4 anos	Roberts, 1963 Roberts, 1981
Pcp	13 casos	Industrial e residencial	1 mês – 12 anos	Roberts, 1990
4. Herbicidas				
Herbicidas	Fazendeiros	Ocupacional		Gallagher <i>et al</i> , 1981
5. Arsênicos e metais pesados	Masculino, 58	Ocupacional	2 meses	Mohler e leavell, 1958
6. Formicidas				
Formicidas Químicas	Feminino, 11 Feminino, 35			Romero Garcia e Guiterrez Huerta, 1968
7. Outras Misturas Inseticidas	50 Casos 1950 - 1977			Alter, 1978
Inseticidas	Masculino, 60			Schmid <i>et al</i> , 1963
Pesticidas	Feminino, 12	Ocupacional	1 Mês	Lorand <i>et al</i> , 1984
Inseticidas	Masculino, 15	Ambiental	1 Mês	Kirkpatrick, 1985
Inseticidas	Feminino, 12	Intoxicação	6 Semanas	Hughes, 1962
Organo Fosfatos	Agroquímicos	Ocupacional	4-10 Anos	Mukiibi, 1950
Inseticidas	5 Casos	Residencial		Karpinski, 1950
Inseticidas	3/44			Lekbel <i>et al</i> , 1968
Inseticidas	4 Casos, 14-17 Anos	Intoxicação na Escola		Linet, 1985 Linet, 1986

Adaptado, FEMING, L E: TIMMEMNY, W³³

ANEXO 3 - RELAÇÃO DOS AGROTÓXICOS PROIBIDOS EM OUTROS PAÍSES E LIBERADOS NO BRASIL

Entre os agrotóxicos mais usados na agricultura brasileira estão formulações com agentes químicos que não têm antídotos e estão proibidos em outros países. No Brasil, eles circulam no comércio e nas lavouras livremente. A lei federal de agrotóxicos, regulamentada em janeiro deste ano, proíbe a concessão de registros para agrotóxicos sem antídoto. No entanto, os liberados antes da aprovação da lei ainda não tiveram seus registros cassados. Veja do que a capital gaúcha está querendo livrar-se, ou então, para o que o Brasil não tem antídoto:

Aldicarb (Temik-Union Carbide) – Sem antídoto. Severamente restrito na Áustria, Filipinas, Holanda e Inglaterra. Registro sendo reavaliado pelo EPA (EUA) por sua alta toxicidade, perigo à vida aquática e à fauna silvestre e infiltração do lençol freático. Já foi proibido em alguns estados americanos.

Aldrin (Aldrex, Aldrisan, Formicida Shell, Atafog Shell) – Sem antídoto. Carcinogênico (estimulante de tumores malignos) e mutagênico. Completamente proibido na Hungria, Israel, Japão, Noruega, Suécia, Turquia e URSS. Uso agrícola proibido na Argentina, Bulgária, Canadá, Chipre, CEE, EUA, Filipinas e Finlândia. Os governos citam a sua bioacumulação nos tecidos gordurosos, efeitos sobre o meio-ambiente, resíduos prolongados e riscos toxicológicos indevidos. Autorizado no Brasil como isca formicida, cupinicida (para florestamento e reflorestamento) e na industrialização da madeira.

Benomyl (Banlate/Dupont) – Sem antídoto. Proibido na Finlândia por ser cancerígeno; severamente restrito na Suécia e nos Estados Unidos por seus efeitos sobre a fauna silvestre e predadores naturais das pragas, efeitos sobre os órgãos reprodutivos e ação fetotóxica e mutagênica. Autorizado no Brasil para quase todas as culturas, inclusive para o tratamento de frutos após a colheita nas culturas do abacaxi, bananas, citros, manga e pêssego.

Captanfol (Difolatan ICI-Hokko; Folsocid/Hokko; Captanol/Usina Colombina) – Sem antídoto. Proibido na Noruega, Suécia e Alemanha por ser cancerígeno. Autorizado no Brasil para aplicação em partes aéreas de 22 produtos alimentares.

Captan (Captan/Stauffer, Orthocid/Hokko) – Sem antídoto. Proibido na Alemanha, Noruega e Finlândia por ser cancerígeno; pelo perigo dos resíduos prolongados na comida; restrito nos Estados Unidos por suspeitas de seus efeitos cancerígenos e mutagênicos; severamente restrito também na Índia e Suécia. Classificado no Brasil como praticamente não tóxico e autorizado para aplicação em partes aéreas de 23 produtos como frutas, hortaliças, cereais, leguminosas, com prazo de carência de um dia apenas em muitos destes produtos.

Diametoato (Dimetoato/Herbitécnica, Dimexin/Hoechst) – Inibidor da colinesterase (enzima fundamental ao sistema nervoso). Mutagênico e cancerígeno. Sujeito a severas restrições nos Estados Unidos por seus efeitos cancerígenos, mutagênicos, fetotóxicos e sobre os órgãos reprodutivos. Autorizado no Brasil para uso na maçã, pêra, pêssego, morango, citros, cucurbitáceas. Adaptado FERRARI A⁽³²⁾

hortaliças, batata, alho, cebola, trigo, feijão, couvura, algodão, amendoim, soja e café.

Dodecacloro (Mirex/Ciba-Geigy, Isca Formicida Mirex/Agroceres) – Sem antídoto. Proibido totalmente no Canadá (por bioacumulação nas cadeias alimentares, efeitos sobre o meio ambiente e resíduos prolongados) e nos Estados Unidos (por ser cancerígeno). Registrado no Brasil pelo DINAI, (Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos), órgão do Ministério da Saúde, sem autorizar uso específico algum. Liberado pelo Ministério da Agricultura como isca formicida.

Endossulfan (Thiodan/Hoescht, Endosulfo/Usina Colombina, Endossulfan/Herbitécnica-Defensa) – Sem antídoto. Proibido para uso agrícola na Bulgária. Severamente restrito na Dinamarca, Filipinas, Hungria, Israel e Suécia. Autorizado no Brasil para algodão, cacau, café e soja.

Folpet (Folpet/Stauffer, Folpecol/Usina Colombina, Pheltan/Hokko) – Sem antídoto. Proibido na Alemanha por ser cancerígeno e na Finlândia por ser altamente venenoso. Autorizado no Brasil para bulbos, frutas, cucurbitáceas, apio, alface e trigo.

Monocrozeb, Maneb, Zineb e Meiran (Manzate/DuPont; Schellneb/Shell, Dithane/Rohm & Hass; Cuprozeb/Ipiranga Sipeam; Paprosan, Trill/CNDA; Branazim/Hoescht; Miltox/Sandoz; Dithiobin/Tharabras) – Os três primeiros não têm antídotos. Os quatro produtos são a base de difenilo-bis-ditiocarbamato (EBTC), são suspeitos para a EPA dos Estados Unidos de serem cancerígenos, teratogênicos (produtores de monstruosidades) e muito perigosos para a fauna silvestre. O uso agrícola de Maneb é proibido na União Soviética. São autorizados no Brasil para quase todas as culturas, somente sob a forma de venda aplicada.

Paraquat (Gramoxone/ICI) – Causa intoxicação irreversível. Proibido na Dinamarca e Suécia; vendido apenas a empresas comerciais na Nova Zelândia e Filipinas; uso sujeito a outras restrições na Finlândia e Turquia. Em estudos nos Estados Unidos, que considera os dados entregues pelo fabricante, insuficientes ou inválidos. Outros governos citam seu extremo perigo tóxico, e a EPA suspeita de seus efeitos crônicos e o fato de não haver antídoto. Autorizado no Brasil para uso em 25 culturas, somente sob a forma de venda aplicada.

Paration Etílico (Rhodiaton/CNDA) – Sem antídoto. Proibido na Índia, Japão, Noruega, Suécia, Filipinas e Turquia; uso agrícola proibido na Hungria; severas restrições nos EUA, Israel e Dinamarca. OS governos citam sua alta toxicidade e danos ao meio ambiente. Autorizado no Brasil para cereais, frutas em geral, hortaliças, batata, amendoim, café e outros.

Paration Metílico (Folidol/Bayer, Fastiol/Shell, Methyl Parathion/Agroceres) – Proibido no Japão e África do Sul; medidas especiais de controle na Hungria. Autorizado no Brasil para cereais, frutas em geral, hortaliças, batata, leguminosas, algodão, cana, café, amendoim, soja e outros.

ANEXO 4 - FICHA TÉCNICA

NOME DO PACIENTE:
 INFORMANTE:
 TIPO DO TRATAMENTO:
 PROCEDÊNCIA:

1. ANTES DE SER ENCAMINHADO A ESSE SERVIÇO, A CRIANÇA JÁ TEVE ALGUMA VEZ:

A) INVESTIGAÇÃO DE AGENTE INFECCIOSO (até 6 meses antes da doença)

- a) Hepatite até 6 meses anteriores a doença: Sim () Não ()
- b) Olhos amarelados (icterícia) nesse mesmo período Sim () Não ()
- c) Algumas dessas doenças virais:
- | | | | |
|-----------------|---------|---------|--------------|
| Mononucleose | Sim () | Não () | Não sabe () |
| Dengue | Sim () | Não () | Não sabe () |
| Citomegalovírus | Sim () | Não () | Não sabe () |
- d) Já tinha recebido transfusão sanguínea antes da doença Sim () Não ()

B) INVESTIGAÇÃO DE DROGAS (até 6 meses antes da doença)

- a) Cloranfenicol Sim () Não () Não sabe ()
 Quemisetina, Sintomicetina, Farnicetina,
 Glicomicetina, Colírio Croroptic, Isoptofenicol Colírio
- b) Medicação para Artrite Reumatóide Sim () Não () Não sabe ()
 Sais de Ouro
- c) Medicação para Convulsão Sim () Não () Não sabe ()
 Hidantoína, Carbamazepina, outros
- d) Antiinflamatórios Sim () Não () Não sabe ()
 Fenilbutazona, Oxifenilbutazona
 (Mioflex, Reuplex,, outros)
- e) Antimaláricos Sim () Não () Não sabe ()
- f) Já manipulou esses produtos, ou convive em área em que o produto era utilizado, ou teve intoxicação por esses produtos
- f.1 Agrotóxicos Sim () Não ()
- f.2 Derivados de benzeno: solventes, tintas, cola de sapateiro, produtos petroquímicos como graxa, verniz Sim () Não ()

C) RADIAÇÃO IONIZANTE

Reside ou teve estadia na cidade de Goiana (local onde ocorreu acidente radioativo),
 ou teve contatos freqüentes com aparelhos de investigação radiológica.

Sim () Não ()

2. SITUAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Nome do pai: Data Nascimento:

Nome da mãe: Data Nascimento:

A) ESTADO CIVIL DO CASAL

- a) casado ()
- h) separado ()
- c) divorciado ()
- d) desquitado ()
- e) união consensual ()

B) GRAU DE INSTRUÇÃO NA ÉPOCA DO ENCAMINHAMENTO

B.1 mãe

- a) Nenhuma
- b) Primário Completo
- c) Primário Incompleto
- d) Secundário/colegial
- e) Universitário

B.2 Pai

- a) Nenhuma
- b) Primário Completo
- c) Primário Incompleto
- d) Secundário/colegial
- c) universitário

C) PROFISSÃO NO PERÍODO DA DOENÇA

Pai: vínculo empregatício Sim () Não ()

Mãe: vínculo empregatício Sim () Não ()

D) QUANTIDADE DE FILHOS DO CASAL E FORA DO CASAMENTO

.....

ÓBITOS:QUANTIDADE E MOTIVO

E) RENDA FAMILIAR NESSE PERÍODO SALÁRIOS MÍNIMOS

Colaboradores especificados:

.....

.....

.....

F) TOTAL DE PESSOAS QUE VIVIAM COM A RENDA FAMÍLIA?

.....

G) QUEM ERA O CHEFE DA FAMÍLIA?

.....

H) CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO

- a) casa própria
- b) casa alugada
- c) invasão
- d) outras

I) TIPO DE CASA

- a) de material
- h) de madeira
- c) mista
- e) taipa

J) ÁGUA ENCANADA

- a) Sim
- b) Não
- c) de poço
- d) de bica/ torneira
- e) de fonte

K) BANHEIRO

- a) Sim
- b) Não
- c) Fossa

L) LINHA ESGOTO

- a) Sim
- b) Não

M) ENERGIA ELÉTRICA

- a) Sim
- b) Não

N) NÚMERO DE PEÇAS NA CASA:**O) NÚMERO DE PESSOAS QUE MORAVAM NA CASA:**

P) TINHA EMPREGADO (A) EM CASA?

- a) Sim Quantos?
- () Diarista
- () Mensalista
- () Fixa
- () Ocasional

Q) BENS DA FAMÍLIA

- () Televisão Quantas
- () Rádio Quantos
- () Som Quantos
- () Geladeira
- () Telefone
- () Automóvel Quantos
- () Imóvel quitado Quantos
- () Negócio próprio Com quantos empregados?

3. INFORMAÇÃO SOBRE A CRIANÇA**A) LOCAL DE NASCIMENTO**

Cidade: Estado:

Área: Urbana () Rural ()

B) LUGAR QUE RESIDIA

Cidade: Estado:

Área: Urbana () Rural ()

C) CONDIÇÕES DE PARTO

Domiciliar () Hospital ()

E) GRAU DE INSTRUÇÃO

- a) Nenhuma
- b) Frequentava escola adequadamente para a idade
- c) Frequentava a escola com atraso de: 1 ano () 2 anos () > 2 anos ()
- d) Deixou de frequentar a escola a: 1 ano () 2 anos () > 2 anos ()

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOU-KHALIL, S.; SALEM, Z.; YUNIS, A. Mitochondrial Metabolism in normal myeloid and erytroid hyperplastic rabbitbone Marrow: Effect of chloranfenicol. **American Journal of Hematology**, New York, v.8, p.71-79, 1980.
2. AKSOY, M.; ERDEM, S. Follow up study on the mortality and development of leukemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. **Blood**, New York, v.52p.285-291, 1978.
3. ALTER, B.P.; POTTER, N.U.; LI, F.P. Classification and aetiology of the Aplastic Anemias. **Clinics in Haematology**, London, v.7, p.431-465, 1978.
4. ALTER, B.P.; YOUNG, N.S. The bone marrow failure syndromes. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A. **Hematology of infancy and childhood**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. p. 216-197.
5. ALVARO-GARCIA, J.M.; CASTAÑEDA-SANZ, S.; ARRANZ, R. *et al.* Antithymocyte globulin in the treatment of gold induced Severe Aplastic Anemia. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 15, p.43-45, 1988.
6. ANDREI, E. **Compêndido de defencivos agrícolas**. 4 ed. São Paulo: Organização Andrei, 1993.
7. BACIGALUPO, A. Working party on Severe Aplastic Anemia of the European Aplastic Anemia Group. **European Journal of Hematology**, Copenhagen, v. 57(suppl), p. 89-92, 1996.
8. BARANSKI, B.; ARMSTRONG, G.; TRUMAN, J. *et al.* Epstein-Barr Virus in the bone marrow of patients with Aplastic Anemia. **Annals of Internal Medicine**, Betheseda, v. 109, p.695-704, 1988.
9. BARANSKI, B.; YOUNG, N. Hematology consequences of viral Infections. In: BAGBY, G. **Hematology/Oncology Clinics of North America**. Philadelphia: W.B. Saunders, v.1, n.2, p. 167-185, 1987.
10. BARANSKI, B.; ARMSTRONG, G.; TRUMAN, J.T. *et al.* Epstein- Barr in the bone marrow of patients with Aplastic Anemia. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 109, p. 695-704, 1988.
11. BARRET, J.; SAUNTHARARAJAH, Y.; MOLLDREM, J. Myelodysplastic syndrome and Aplastic Anemia: Distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? **Seminars in Hematology**, New York, v. 37, n.1, p.15-29, 2000.
12. BAUMELOU, E.; GUIGUET, M.; MARY, J.Y; THE FRENCH COOPERATIVE GROUP FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APLASTIC ANEMIA. Epidemiology of Aplastic Anemia in France. A case-control study I. Medical history and medication use. **Blood**, New York, v.81, n.6, p. 1471-1478, 1993.

13. BEAUNE, P.H.; LECOEUR, S.; BOURDI, M. *et al.* Anti-cytochrome P 450 autoantibodies in drug-induced disease. **European Journal of Hematology**, Copenhagen, v.57 (Suppl), p.89-92, 1996.
14. BÖTTIGER, L.E. Epidemiology and aetiology of Aplastic Anemia. **Hematology Blood Transfusion**, New York, v. 24, p. 27-37, 1979.
15. BÖTTIGER, L.E.; BÖTTIGER, B. Incidence and cause of Aplastic Anemia Hemolytic Anemia, Agranulocytosis and Thrombocytopenia. **Acta Medica Scandinavica**, Elmont, v. 210, p. 475-479, 1981.
16. BRAIN, M. Anemia devido à insuficiência das células progenitoras. In: WYNGARDEN, J; SMITH, L. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1982, p. 843-849.
17. BRANDT, L.; NILSSON, P.; MITELMAN, F. Non-industrial exposure to benzene as leukaemogenic risk factor. **The Lancet**, London, v.19, p.1074, 1977.
18. BRAUER, M.; DAMESHEK, W. Hipoplastic anemia and myeloblastic leukemia following chloramphenicol therapy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 277, p. 1003-1005, 1967.
19. BRAUN, R.W.; REISER, H.C. Replication of human cytomegalovirus in human blood T cells. **Journal Virology**, Washington, v.60, p.29, 1986.
20. BROWN, K.; TISDALE, J.; BARRET, J. *et al.* Hepatitis associated Aplastic Anemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, p. 1059-1064, 1997.
21. BROWN, K.; WONG, S.; YOUNG, N.S. Prevalence of GBV-C/HGV, a novel "hepatitis" virus, in patients with aplastic anemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 97, p. 492-496, 1997.
22. CAMITTA, B.; DONEY, K. Immunossuppressive therapy for Aplastic Anemia: Indications, agents, mechanisms and results. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v. 12, p. 411-424, 1990.
23. CAMITTA, B.; THOMAS, E.D. Severe Aplastic Anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality, **Blood**, New York, v.48, p. 63, 1976.
24. CAMITTA, B.; THOMAS, E.D.; NATHAN, D.G. A prospective study of androgens for treatment of Severe Aplastic Anemia. **Blood**, New York, v. 53, p. 504-514, 1979.
25. CASPER, J.T.; TRUIT, R. R.; BAXTER-LOWE, L.A *et al.* Bone Marrow transplantation for severe Aplastic Anemia in children. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.12, p. 434-448, 1990.
26. CENTRAL DE MEDICAMENTOS-CEME. **Plano diretor de medicamentos. Fase 1, análise diagnóstico**. Brasília, 1973

27. CHANG, H.K.; MORRISON, S.L. Bone marrow depression associated with cimetidine. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.91, p. 59, 1979.
28. CHAPUIS, B.; VON FLIEDNER, V. E.; JEANNET, M. *et al.* Increased frequency of DR2 in patients with Aplastic Anemia and Increased DR sharing in their parents. **British Journal of Hematology**, Oxford, v.63, p. 51-57, 1986.
29. CHUANSUMRIT, A.; HATHIRAT, P.; ISARANGKURA, P. Acquired Aplastic Anemia in children: a review of 100 patients. **Southeast Asian Journal Tropical Medical Public Health**, Bangkok, v.21, n.2, p.313-320, 1990.
30. CHONGLI, Y.; XIAOBO, Z. Incidence survey of Aplastic Anemia in China. **Chinese Medical Sciences Journal**, Tianjin, v.6, n.4, p. 203-204, 1991.
31. CLAAS, F.H.J. Immune mechanisms leading to drug-induced blood dyscrasias. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v. 57 (suppl), p. 64-68, 1996.
32. CLAUSEN, N. A population study of Severe Aplastic Anemia in Children: Incidence, etiology and course. **Acta Paediatrica Scandinavica**, Elmont, v. 75, p. 58-63, 1986.
33. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - CNEM; INSTITUTO DE RADIOPROTEÇÃO E DOSIMETRIA - IRD. Portaria 189 de 13 de maio de 1997. Diretrizes de proteção radiológica em radiodiagnóstico médico e odontológico. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 1997.
34. CORRIGAN, G. An autopsy survey of Aplastic Anemia. **American Journal Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 62, p. 488-490, 1974.
35. CUSTER, R. P. Aplastic Anemia in soldiers treated with atrabine. **The American Journal of the Medical Sciences**, Thorofare, v. 212, p. 211, 1946.
36. DEPARTAMENTO INTERSINDICAL DE ESTATÍSTICAS E ESTUDOS SÓCIO-ECONÔMICOS. **Boletim DIEESE**. São Paulo, 1986.
37. DEPARTMENT OF LABOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. Preamble to final OSHA rule on occupational exposure to benzene. In: YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. **Anemia Aplastic Acquired and Inherited**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994, p. 107.
38. DE PLANQUE, M.M.; BACIGALUPO, A.; WÜRSCH, A. *et al.* Long-term follow up of Severe Aplastic Anemia in patients treated with antithymocyte globulin. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 73, p. 121, 1989.
39. DONAHUE, R.E.; JONHSON, M.M.; ZON, L.I. *et al.* Suppression in vitro hematopoiesis following Human Immunodeficiency Virus Infection. **Nature**, London, v.326, p. 200-203, 1987.
40. DONEY, K.; STOPB, R.; BUCKNER, D. Treatment of gold-induced Aplastic Anemia with immunosuppressive therapy. **British Journal of Hematology**, Oxford, v.68, p. 469-472, 1988.

41. DUROSINMI, M.A.; AJAYI, A. A prospective study of chloramphenicol induced Aplastic Anemia in Nigerians. **Tropical and Geographical Medicine**, v. 45, n.4, p.159-161, 1993.
42. EVANS, A.S.; GUTENSON, D.M. A population based case-control study of Epstein-Barr virus and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease and their siblings. **International Journal of Cancer**, New York, v.34, p. 149-157, 1984.
43. FERRARI, A. Infortúnio no campo. **Proteção**, Novo Hamburgo, v.02, p. 172-191, 1990.
44. FLEMING, L.E.; TIMMENY, W. Aplastic Anemia and pesticides. Na etiologic association. **Journal Occupational Medicine**, London, v. 35, p. 1106-1116, 1993.
45. FOY, H.; KONDI, A.; MAC DOUGALL, L. Pure red cell aplasia in marasmus and kwashiorkor treated with riboflavin. **British Journal of Medicine**, Oxford, v.02, p. 961, 1970.
46. FREEDMAN, M.H. Aplastic ANEMIA IN CHILDREN. New concepts In: etiology and therapy. **The American Journal of Pediatric/Oncology**, New York, v.12, p. 383-384, 1990.
47. FREEDMAN, M.H. Recurrent erythroblastopenia of childhood. Na IgM Mediated RBC aplasia. **Blood**, New York, v.137, p.458, 1983.
48. FREEDMAN, M.H. Pure red cell aplasia in childhood and adolescence: Pathogenesis and approaches to diagnosis. **British Journal of Haematology**, Oxford, v.85, p. 246, 1997.
49. FREEDMAN, M.H.; SAUNDERS, E.F. Residual anomalies in Acquired Aplastic Anemia in childhood. **JAMA**, Chicago, v.228, p.201, 1974.
50. FRICKHOFEN, N.; LIU, J.M.; YOUNG, N.S. Etiologic mechanisms of hematopoietic failure. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.12, p. 385-395, 1990.
51. FRICKHOFEN, N.; YOUNG, N.S. Persistent parvovirus B19 infections in humans, **Microbiol. Pathog.**, London, v.7, n.5, p.319-327, 1989.
52. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Sinopse Preliminar do Censo Demográfico**, Rio de Janeiro, 1991.
53. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, **Anuário Estatístico do Brasil, 1992**, Rio de Janeiro, 1992.
54. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS. **Pesquisa Básica de 1989- Questionário de mão-de-obra**, Rio de Janeiro, 1989.
55. GAISFORT, W. Fatality after oxyphenbutazone in Still's disease. **British Medical Journal**, Oxford, v.2, p.1517, 1962.

56. GALE, R.E.; FIELDING, A.K.; HARRISON, C.N. Acquired skewing of X-chromosome inactivation patterns in myeloid cells of the elderly suggests stochastic clonal with age. **British Journal of Haematology**, Oxford, v.98, p.512-519, 1997.
57. GALE, R.E.; WHEADON, H.; GOLDSTON, A.H. Frequency of clonal remission in acute myeloid leukemia. **Lancet**, v.341, p.138-142, 1993.
58. GANSER, A.; LINDEMANN, A. Effects of recombinant human Interleukin 3 in aplastic anemia. **Blood**, New York, v.76, p.1287, 1990.
59. GARRIGA, S.; CROSBY, W.H. The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. **Blood**, New York, v.74, p.1287, 1990.
60. GASCON, P.; ZOUBOS, N.; YOUNG, N.S. Analysis of Natural Killer in patients with aplastic anemia. **Blood**, New York, v.67, p.1349, 1986.
61. GALLAGHER, R.P.; THEREFALL, W.J.; JEFFRIES, E. *et al.* Cancer And Aplastic Anemia in British Columbia Farmers. **Journal of National Cancer Institute**, Bethesda, v. 72, p. 1311-1315, 1984.
62. GALLICCHIO, V.S.; CASALE, G.P.; WATTS, T. Inhibition of human Bone marrow derived stem cell colony formation following exposure to organophosphates. **Experimental Hematology**, New York, v.15, p.1099-1102, 1987.
63. GANSER, A. Abnormalities of hematopoiesis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Blut**, v.56, p.49-53, 1988.
64. GIOVANI, G. **A Questão dos Remédios no Brasil**. 1ed. São Paulo: Caramuru, 1980.
65. GRISHABER, J.; McCLAIN, K.; MAHONEY, D. *et al.* Successful outcome of Severe Aplastic Anemia following Epstein-Barr Virus infection. **American Journal of Hematology**, New York, v.28, p.273-275, 1988.
66. GRUENZNER, G.; NOVAES, T.; SOTO, J.M. Teores de benzeno em **Solventes orgânicos industriais: Proposta para complementação da Legislação vigente**. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v.10, n.40, p.37-39, 1982.
67. GRUPO RECIFENSE DE DEFESA DO CONSUMIDOR - HEALTH ACTION INTERNATIONAL. **Relatório no nº 11 - International Organization Unions Congress**, Bangkok, 1984.
68. GUIGUET, M.; BAUMELOU, E.; MARY, J.Y.; FRENCH COOPERATIVE GROUP FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APLASTIC ANEMIA. Case-control study Of Aplastic Anemia: Occupational exposure. **International Journal of Epidemiology**, London, v.24, p.993-999, 1995.
69. GUSOFF, B.; LEE, S. Chloramphenicol-induced hematopoietic Depression: A controlled comparison with tetracycline. **The American Journal of Medical Sciences**, Throfare, v.46, p.8-15, 1966.

70. HALPÈRIN, S.; GRISARU, D; FREEDMAN, M. *et al.* Severe Aplastic Anemia in children: 11 years experience with bone marrow Transplantation and immunosuppressive therapy. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.1, p. 304-309, 1989.
71. HAMBLIN, A.S. Lymphokines and Interleukines. **Immunology**, Suppl1, p. 123-130, 1978.
72. HARA, H.; KOHSAKI, M.; NOGUCHI, K. *et al.* Effect of Chloramphenicol on colony formation from erythrocytic precursors. **American Journal of Haematology**, New York, v.5, p.123-130, 1978.
73. HIBBS, J.; FRICKHOFEN, N.; ROSENFELD, S. *et al.* Aplastic Anemia and hepatitis C: Molecular biology exonerates another Suspect. **Hepatology**, Ann Arbor, v.17, p.340-341, 1993.
74. HIBBS, J.; FRICKHOFEN, N.; ROSENFELD, S. *et al.* Aplastic Anemia and viral hepatitis non-A, non-B, non-C? **JAMA**, Chicago, v.267, p.2051-2054, 1992.
75. HOWELL, A; GUMPEL, J. M.; WATTS, R.W. Depression of bone Marrow colony formation in gold-induced neutropenia. **British Medical Journal**, London, v.1, p. 432-434, 1975.
76. INSTITUTO NACIONAL SEGURIDADE SOCIAL-INSS. Norma técnica sobre intoxicação ocupacional decorrente da exposição ao benzeno. Portaria Interministerial Nº 3 de 24 de agosto de 1982. Diário Oficial da União. Brasil, 1982.
77. IRONS, R.D.; STILLMAN, W.S. The effect of benzene and other leukaemogenic agents of hematopoietic stem and progenitor cell differentiation. **European Journal of Hematology**, Copenhagen, suppl: 478 a, 1995.
78. ISSARAGRISIL, S.; KAUFMAN, D.W.; YOUNG, N.S. *et al.* The epidemiology of acquired aplastic anemia in Thailand. **Blood**, New York, v.86, suppl1: 478 a.
79. ISSARAGRISIL, S.; KAUFMAN, D.W.; PIANKIJAGUM, A. *et al.* High incidence of Aplastic Anemia in Bangkok is associated with Low socioeconomic status and exposure to hepatitis. **Blood**, New York, v.80, suppl 1, p.283 a, 1992.
80. ISSARAGRISIL, S.; KAUFMAN, D.W.; ANDERSON, T.; THE THAI APLASTIC ANEMIA STUDY GROUP. Incidence and non-drug aetiologies of Aplastic Anemia in Thailand. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, suppl 57, p. 31-34, 1996.
81. ISSARAGRISIL, S.; KAUFMAN, D.; THONGPUT, A. *et al.* Association of seropositivity for hepatitis virus and Aplastic Anemia in Thailand. **Hepatology**, Ann Arbor, v.25, p.1255-1257, 1997.
82. ISSARAGRISIL, S. *et al.* Low drug attributability of aplastic anemia in Thailand. **Blood**, New York, v.89, p.4034-4039, 1997 c.

83. ISSARAGRISIL, S.; CHANSUNG, K.; KAUFMAN, D.W. *et al.* Aplastic Anemia in rural Thailand: Its association with grain Farming and agricultural pesticide exposure. **American Journal of Public Health**, Boston, v.87, n.9, p.1551-1555, 1997.
84. ISSARAGRISIL, S.; SRIRATANASVORN, C.; PIANKIJAGUM, A. *et al.* The incidence of Aplastic Anemia in Bangkok. **Blood**, New York, v.77, p. 2166-2168, 1991.
85. ISSARAGRISIL, S. *et al.* **Aplastic Anemia in Thailand and occupational exposures: Associations with grain farming and solvents** in press. Bangkok, 1991. 15p. Documento não publicado.
86. JOFFE, R.; POST, R.; ROY-BYRNE, P. *et al.* Hematological effects Carbamazepine in patients with affective illness. **American Journal Psychiatry**, Washington, v.142, p.1196-1199, 1985.
87. JOSKE, D.; KNECHT, H. Epstein Barr Virus in lymphomas: A review. **Blood Reviews**, Edinburgh, v.7, p.215-222, 1993.
88. KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; JURGELON, J.M. *et al.* Drugs in the Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, suppl 57, p.23-30, 1996.
89. KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. Introduction. In: KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. **The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia**, New York: Oxford Univ Press, 1991, p. 1-69.
90. KAUFMAN, D. W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. Methods. In: KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. **The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia**, New York: Oxford Univ Press, 1991, p.70-105.
91. KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. The study experience. In: KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M. **The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia**. New York: Oxford Univ Press, 1991, p.107-134.
92. KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M.; SHAPIRO, S. The study Population. In: KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; LEVY, M. **The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia**, New York: Oxford Univ Press, 1991, p.135-147.
93. KAUFMAN, D.W.; ISSARAGRISIL, S.; ANDERSON, T. *et al.* Use of household pesticides and the risk of aplastic anemia in Thailand. **International Journal of Epidemiology**, London, v.26, n.3, p.643-649, 1997.
94. KAWANISH, S.; INOUE, S.; KAWANISH, M. Human DNA damage Induced by 1,2,4- benzenotriol, a benzene metabolite. **Cancer Research**. Baltimore, v.49, p.164-168, 1989.
95. KELLY, J.P.; JURGELON, J.M.; ISSARAGRISIL, S. *et al.* An epidemiological study of Aplastic Anemia: Relationship of Drug exposures to clinical features and outcome. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.47-52, 1996.

96. KIEFF, E.; LIEBOWITZ. Epstein-Barr Virus and its replication. In: FIELDS, B.N.; KINPE, D.M. **Fundamental Virology**. New York: Raven Press, 1991, p. 897-928.
97. KIEM, H-P. STORB, R.; Mc DONALD, G.B. Hepatitis associated Aplastic Anemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, p.424-425, 1997.
98. KOJINA, S.; FUKUDA, M.; MIYAJIMA, Y. *et al.* Treatment of Aplastic Anemia in children with recombinant human granulocyte Colony stimulating factor. **Blood**, New York, v.77, n.5, p. 937-941, 1991.
99. KURTZMAN, G.; COHEN, B.; MYERS, P.; *et al.* Pure red cell aplasia As a cause of Severe Anemia in children with Acute Lymphocitic Leukemia in remission. **The Lancet**, London, v.2, p.1159-1162, 1988.
100. KURTZMAN, G.; COHEN, B.; MYERS, P. *et al.* Pure red cell aplasia of 10 years duration due persistent Parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.317, p.287-294, 1987.
101. KURTZMAN, G.; OZAWA, K.; HANSON, G.R. *et al.* Chronic bone Marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. **The New England Journal of medicine**, Boston, v.317, p.297-294, 1987.
102. LEVY, M.; KELLY, J.P.; KAUFMAN, D.W. Risk of Agranulocytosis and Aplastic Anemia in relation to History of infections mononucleosis: A report from The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. **Annals of Hematology**, Berlim, v.67, p.187-190, 1993.
103. LIBERATUS, P.; LINK, B.; KELSEY, J. The measurement of social class in epidemiology. **Epidemiology Reviews**, Baltimore, v.10, p.87-121, 1988.
104. LINET, M.S.; MARKOWITZ, J.A.; SENSEBRENNER, L. *et al.* A case-control study of Aplastic Anemia. **Leukemia Research**, Oxford, v.13, p.3-11, 1989.
105. LIPTON, J.M.; NATHAN, D.G. Aplastic Anemia and Hipoplastic Anemia. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v.27, n.2, p.217-235, 1980.
106. LOMBARDI, C. Operacionalização do conceito de classe social em Estudos epidemiológicos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.22, p.253-265, 1988
107. LORAND, I.G.H.; SOUZA, C.A.; CALIANI, J.A. *et al.* Aplasia Medular: Critérios diagnósticos, evolução clínica e fatores prognósticos. **Revista Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.29, p.215-218, 1983.
108. LORAND, I.G.H.; SOUZA, C.A.; COSTA, F. Hematological toxicity Associated with agricultural chemical in Brazil. **The Lancet**, London, v.18, p.404, 1984.
109. LORAND, I.G.H. Exposição petroquímica e o risco de síndrome mielodisplásica, **Ambito Hospitalar**, São Paulo ,v.99, p.29, 1997.

110. MALKIN, D.; KOREN, G.; SAUNDERS, F. Drug-induced Aplastic Anemia: Pathogenesis and clinical aspects. **The American Journal of Pediatric/Oncology**, New York, v.12, n.4, p.402-410, 1990.
111. MALUF, E. **Epidemiologia da Anemia Aplástica Severa: Um Estudo caso-controlado realizado no Brasil**. Curitiba, 2000. Tese apresentada para obtenção do título de doutor em Medicina Interna, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná.
112. MARSCH, J.C.W. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of Aplastic Anemia. **Seminars in Haematology**, New York, v.37, n.1, p.81-90, 2000.
113. MARSCH, J.C.W. Long-term bone marrow cultures in Aplastic Anemia. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.75-79, 1996.
114. MARY, J.Y.; BAUMELOU, E.; GUIGUET, M. et al. Epidemiology of Aplastic Anemia in France: A prospective multicentric study. **Blood**, New York, v.75, p.1646-1653, 1990.
115. MARY, J. Y.; GUIGUET, M.; BAUMELOU, E.; THE FRENCH COOPERATIVE GROUP FOR THE EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APLASTIC ANEMIA. Drug use and Aplastic Anemia. The French experience. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.35-41, 1996.
116. MATHE, G.; AMIEL, J.L.; SCHWARZENBERG, L. Bone marrow Grafts in man after conditioning by antthymocyte globulin. **British Medical Journal**, London, v.2, p.131, 1970.
117. MCSWEENEY, P; CARTER, J.; GREEN, G. *et al.* Fatal Aplastic Anemia associated with hepatitis B viral infection. **The American Journal of Medicine**, New York, v.85, p.255-256, 1988.
118. MITELMAN, F.; BRANDT, L.; NILSSON, P.G. Relation among Occupational exposure to potential mutagenic/carcinogenic Agents, clinical findings, and bone marrow chromosomes in Acute Nonlymphocytic Leukemia. **Blood**, New York, v.52, p.1229-1237, 1978.
119. MOESCHLIN, S.; SPECK, B. Experimental studies on the mechanism of action of benzene on the bone marrow (radioautographic studies using H- Thimidine). **Acta Haematologica**, Basel, v.38, p.104-111, 1967.
120. MONTEIRO, C. **Saúde e nutrição das crianças de São Paulo: Diagnóstico, contrastes sociais, tendências**. São Paulo: Editora de Humanismo, Ciência e Tecnologia-HUCITEC, 1988.
121. MOREIRA, M. **Radiological survey of Goiania by mobile Monitoring unit**. Rio de Janeiro: Instituto de Proteção e Dosimetria-IRD/ Comissão Nacional de Energia Nuclear-CNEN, 1987.

122. MOURA DA SILVA, A.; BARBIERI, M.; BETTIO, H.; *et al.* Saúde perinatal: Baixo peso e classe social. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.25, p.87-95, 1991.
123. NAGAO, T.; MAUER, A. Concordance for drug-induced Aplastic Anemia in identical twins. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.281, p.7-11, 1969.
124. NISSEN, C.; GRATWOHL, A.; SPECK, B. *et al.* Acquired Aplastic Anemia: A PNH- like disease. **British Journal of Haematology**, Oxford, v.64, p.355, 1986.
125. NISSEN, C. Pathophysiology of Aplastic Anemia. **Acta Haematologica**, Basel, v.86, p.57-60, 1991.
126. NISSEN, C. The pathophysiology of Aplastic Anemia. **Seminars in Haematology**, New York, v.28, p.313-319, 1991.
127. NOVAES, T.C.; BUSCHINELLI, T. Um pouco sobre a história do Benzeno no Brasil. In: NOVAES, T.C.; BUSCHINELLI, T. **Saúde e trabalho**. São Paulo: Ed Cortez, 1990. p.1-38.
128. OGAWA, M.; PORTER, P.N.; NAKAHATA, T. Renewal and commitment to differentiation of hematopoietic stem cells. **Blood**, New York, v.6, p.823, 1983.
129. OLIVEIRA, N.; KALF, G. Induced differentiation of HL-60 Promyelocytic leukemia cells to monocyte/macrophages is Inhibited by hydroquinone, a metabolite of benzene. **Blood**, New York, v.79, p.627-633, 1992.
130. ORSINI, C.; FERRAZ, E.; HELENE, O. Visita a Goiania. Grupo de estudos de radiocontaminação da Universidade de São Paulo. **Boletim/Semago**, São Paulo, v.3, 1987.
131. OZAWA, K.; KURTZMAN, G.; YOUNG, N. Productive infection by B19 Parvovirus in human bone marrow cultures. **Science**, Washington, v.233, p.883-886, 1986.
132. PASQUINI, R. **Transplante de Medula Óssea na Anemia Aplástica Severa: Estudo em 108 casos**. Curitiba, 1991. Tese apresentada para Concurso de Professor Titular do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.
133. PETTERSON, J.S. **Enduring socioeconomic impacts: A report on the follow up study of the radiological accident in Goiania**. Brasil, 1987. Documento não publicado.
134. PIKIS, A.; KAVALIOTS, J.; MANIOS, S. Incidence of Aplastic Anemia in viral hepatitis in children. **Scandinavian Journal of Infection Disease**, Copenhagen, v.20, p.109-110, 1988.
135. PLANATIAS, L.; GASCON, P.; BIELORY, L. *et al.* Lymphocyte Phenotype and lymphokines following anti-thymocyte globulin Therapy in patients with Aplastic Anemia. **British Journal Hematology**, Oxford, v.66, p.437-443, 1987.

136. PODESTÀ, M. PIAGGIO, G.; FRASSONI, F. *et al.* The assesment of the hematopoietic reservoir after imunossupressive therapy or bone marrow transplantation in Sever Aplastic Anemia. **Blood**, New York, v.91, n.6, p.1959-1965, 1998.
137. POWARDS, D. Aplastic Anemia secondary to glue sniffing. **The New England Journal of Medicine**, New York, v.273, p.700, 1965.
138. PROENÇA, R.; CALI, V.; SADECK, L. *et al.* Pancytopenia in infants of Aplastic Anemia mothers: Case report. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.60, p.213-214, 1998.
139. RAMALHO, A.T.; NASCIMENTO, A.C. **Estimativas da dose biológica por dosimetria citogenética no acidente radiológico de Goiania**. Rio de Janeiro: Instituto de Proteção e Dosimetria-IRD/ Comissão Nacional de Energia Nuclear- CNEN, 1987.
140. RATZAN, J.; MOORE, M.; YUNIS, A. Effect of chloranphenicol and thiafenicol in vitro colony forming cell. **Blood**, New York, v.43, p.363-369, 1974.
141. RINSKY, R.A.; SMITH, A.B.; HORNUNG, R. *et.al.* Benzene and Leukemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.23, p.1044-1050, 1987.
142. ROSS, D. Metabolic basis of benzene toxicity. **European Journal of Hematology**, Copenhagen, 57, suppl, p.111-118, 1996.
143. ROTOLI, B.; LUZZATO, L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Seminars in Hematology**, New York, v.26, p.201, 1989.
144. SANCHEZ, M.; CASTAÑEDO, J.P.; GARCIA-ROJAS, F. Inseticides and Aplastic Anemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.269, p.1365-1367, 1963.
145. SCHWARZMEIER, J.D The role of cytokinis in hematopoiesis. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl. p.69-74, 1996.
146. SCOTT, J.; FINEGOLD, S.; BELKIN, G. *et al.* A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.272, p.1137-1142, 1965.
147. SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA - PROGRAMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA EM TOXICOLOGIA DE AGROTÓXICOS. **Nível de Colinesterase em trabalhadores rurais do município de Juazeiro**, Bahia, 1992.
148. SHADDUCK, R. Aplastic Anemia. In: WILLIANS, W.J.; BEUTLER, E.; RUNDLERS, R.W. **Hematology**. New York: McGraw-hill, 1995, p.238-251.
149. SIEFF, A.C.; NATHAN, D.G.; CLARK, S.C. The anatomy and Physiology of hematopoiesis. In: NATHAN, D.G.; OSKIN, S.H. **Hematology of Infancy and Childhood**. 5. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998, p. 165-236.

150. SINGER, J.M.; DONLEY, K.C.; THOMAS, E.D. Coculture studies of 16 untransfused patients with Aplastic Anemia. **Blood**, New York, v.54, p.180, 1979.
151. SMITH, D. Use of hematopoietic growth factors for treatment of Aplastic Anemia. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.12, p.425-433, 1990.
152. SMITH, M.T. Overview of benzene-induced Aplastic Anemia. **European Journal Hematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.107-110, 1996.
153. SOCIÉ, G. Could Aplastic Anemia be considered a pre-pre Leukaemic disorder? **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.60-63, 1996.
154. SOCIÉ, G.; ROSENFELD, S.; FRICKHOFEN, N. *et al.* Late clonal disease of treated Aplastic Anemia. **Seminars in Hematology**, New York, v.37, n.3, p.91-101, 2000.
155. SPIELBERG, S.P. Pharmacogenetics and blood dyscrasias. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.93-97, 1996.
156. SULLIVAN, R.; SENSEBRENER, L.; MARCOWITZ, J. *et al.* Aplastic Anemia: Lack inhibitory effect of bone marrow Lymphocytes on in vitro granulopoiesis. **Blood**, New York, v.66, p.115-119, 1985.
157. SZKLO, M.; SENSEBRENNER, L.; MARCOWITZ, J. *et al.* Incidence of Aplastic Anemia in Baltimore: A population based study. **Blood**, New York, v.66, p.115-119, 1985.
158. TERASAKI, P.I; MICKEL, M.R. Hla haplotypes of 32 diseases. **Transplant Reviews**, Philadelphia, v.22, p.105-109, 1975.
159. TICHELLI, A.; GRATWOHL, A.; WURSCH, A. *et al.* Late Haematological complications in Severe Aplastic Anemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v.69, p.413, 1988.
160. THE INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANEMIA STUDY. Incidence of Aplastic Anemia. The relevance of diagnostic criteria. **Blood**, New York, v.70, p.1718-1721, 1987.
161. TOROK-STORB, B. Etiological mechanisms in immune-mediate Aplastic Anemia. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.12, p.396-401, 1990.
162. TOUGH, I.; BROWN, W.M. Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene. **The Lancet**, London, v.27, p.684, 1965.
163. TSUGHE, I.; KOJIMA, S.; MATSUOKA, H. *et al.* Clonal Haematopoiesis in children with Acquired Aplastic Anemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v.84, p.137-143, 1993.

164. TZAKIS, A.G.; ARDITI, M.; WASHINGTON, P.F. *et al.* Aplastic Anemia complicating orthopic liver transplantation for non-A, Non-B hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 319, p.393-396, 1988.
165. VAN DEN BERGH, H.; LOUWAGIE, A.; BROECKAERT-VAN ORSOVEN, A. *et al.* Chromosome analysis in two unusual Malignant blood disorders presumably induced by benzene. **Blood**, New York, v.53, p.558-566, 1979.
166. VAN KAMP, H.; LANDGENT, J.; JANSEN, R. *et al.* Clonal Hematopoiesis in patients with Acquired Aplastic Anemia, **Blood**, New York, v.78, p. 3209-3214, 1991.
167. VEILBY, O.P.; MIKAHIL, A.A.; SNODGRASS, H.R. Growth Factors and hematopoietic stem cells. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v.11, n.6, p.1173-1184, 1991.
168. VENNING, G. R. Identification of adverse reactions to new drugsII: How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? **British Medical Journal**, London, v.286, p.365-368. 1983.
169. WALLACE, L.; PELLIZZARI, E.; HARTWELL, T. *et al.* Concentrational of 20 volatile organic compounds in the air and dricking water of 350 residents of New Jersey Compared to concentrations in their exhaled breath. **Enviroment Research**, New York, v.35, p.293-319, 1984.
170. WANG, H.H.; GRUFFERMAN, S. Aplastic Anemia and Occupational pesticide exposure: A case-control study. **Journal of Occupational Medicine**, London, v.23, n.5 p.364-366, 1981.
171. WANG, H.H.; Mac MAHON, B. Mortality of workers employed in the manufacture of chlordane and heptachlor. **Journal of Occupational Medicine**, v.21, n.11, p.745-748, 1979.
172. WEINBLATT, M. Immune Thrombocytopenic Purpura envolving Into Aplastic Anemia in association with Epstein-Barr Virus Infection. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v.13, p. 465-469,1991.
173. WERNER, E.; STOUT, R.; VALDEZ, L. *et al.* Immunossupressive Therapy versus bone marrow transplantation for children with Aplastic Anemia. **Pediatrics**, Evanston IL, v.83, p.61-65, 1989.
174. WIHOLM, B-E. EMANUELSON, S. Drug-related blood dyscrasias In a Swedish reporting system, 1985-1994. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.42-46, 1996.
175. WINTROBE. Clinical pancytopenia Aplastic Anemia and pure red cell aplasia. In: **Clinical Hematology**, Philadelphia: W.B. Saunders, p.912-940, 1974.
176. WISE, P.; MEYERS, A. A pobreza e a saúde infantil. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**, Philadelphia, v.35, n.6, p.1181-1202, 1988.

177. WILLIE, E.; WILLIE, R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: The controversy. **Epilepsia**, New York, v.32, suppl 5, p. S74-S79, 1991.
178. YOUNG, N.S. Drug-related blood dyscrasias workshop. Introduction. **European Journal of Haematology**, Copenhagen, v.57, suppl, p.6-8, 1996.
179. YOUNG, N.S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in Acquired Aplastic Anemia, **Seminars in Hematology**, New York, v.37, n.1, p.3-14, 2000.
180. YOUNG, N.S. Immune pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. **European Journal of Hematology**, Copenhagen, v.57, Suppl, p.55-59, 1996.
181. YOUNG, N.S. The problem of clonality in Aplastic Anemia: Dr. Dameshek's Riddle, restated. **Blood**, New York, v.79, p.1385-1392, 1992.
182. YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Bone marrow failure. In: HANDIM, R.I. **Blood: Principles and Practice of Hematology**, Philadelphia: Lippincott, 1991, p.913-940.
183. YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Drugs and chemicals. In: YOUNG, N.S, ALTER, B.P. **Aplastic Anemia Acquired and Inherited**, Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p.100-132.
184. YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Epidemiology of Acquired Aplastic Anemia. In: YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. **Aplastic Anemia Acquired and Inherited**, Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p.24-31.
185. YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. Viruses as agents of marrow failure. In: YOUNG, N.S.; ALTER, B.P. **Aplastic Anemia and Inherited**, Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p.133-153.
186. YOUNG, N.S.; GRIFFITH, P.; BRITTAIN, E. *et al.* A multicenter trial of antithymocyte globulin in Aplastic Anemia and related disease. **Blood**, New York, v.72, p.1861-1869, 1988.
187. YOUNG, N.S.; ISSARAGRISIL, S.; CH'EN, W.C. *et al.* Aplastic Anemia in Orient. **British Journal Haematology**, Oxford, v.62, p.1-6, 1986.
188. YOUNG, N.S.; MACIEJEWSKI, J. The pathophysiology of Aplastic Anemia. **The New England Journal of Medicine**, Boston v.336, p.1365-1372, 1997.
189. YOUNG, N.S.; MORTIMER, P. Viruses and bone marrow failure. **Blood**, New York, v.63, p.729-737, 1984.
190. ZELDIS, J. B.; DIENSTAG, J.L.; GALE, P. Aplastic Anemia and Non-A, non-B hepatitis. **The American Journal of Medicine**, New York, v.74, p.64-68, 1983.